

Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова,
М.А. Жесткова, И.В. Кршеминская,
И.К. АшEROва, С.Е. Украинцев, С.С. Межинский

НЕОНАТАЛЬНАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Монография

Под редакцией Д.Ю. Овсянникова

**Москва
2022**

УДК УДК 616.24.
ББК 54.12
О345

ISBN: 978-5-91556-757-2

Неонатальная пульмонология: Монография.

Под ред. Д.Ю. Овсянникова.

Авторский коллектив: Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова, М.А. Жесткова, И.В. Кршеминская, И.К. Ашерова, С.Е. Украинцев, С.С. Межинский. Неонатальная пульмонология. Монография. Под ред. Д.Ю. Овсянникова, 168. Москва, 2022.

В монографии на основе современных литературных данных и клинических наблюдений авторов представлены сведения об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, патологической анатомии, клинической и лабораторно-инструментальной диагностике, дифференциальной диагностике, терапии, профилактике и прогнозе важнейших острых (транзиторное тахипноэ новорожденных, пневмонии, острый бронхолит, синдром аспирации мекония) и интерстициальных (бронхолегочная дисплазия, синдром Вильсона–Микити, генетические дисфункции сурфактантных протеинов, синдром «мозг – легкие – щитовидная железа», легочный интерстициальный гликогеноз) заболеваний легких новорожденных. Отдельно рассмотрены нутритивные стратегии при данных заболеваниях. Монография предназначена для врачей пульмонологов, неонатологов, педиатров, анестезиологов-реаниматологов, ординаторов, аспирантов, слушателей системы непрерывного медицинского образования.

ISBN: 978-5-91556-757-2

УДК УДК 616.24. О345
ББК 54.12

© Коллектив авторов, 2022

У т в е р ж д е н о
РИС Ученого совета
Российского университета
дружбы народов

Рецензенты:

В.А. Гребенников, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ФГА-ОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Д.Н. Дегтярев, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	5
Введение (Д.Ю. Овсянников).....	8
Часть I. Острые заболевания.....	14
Глава 1. Транзиторное тахипноэ новорожденных (И.В. Кршеминская, Д.Ю. Овсянников, С.Е. Украинцев).....	14
Глава 2. Пневмонии новорожденных (Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова).....	19
Глава 3. Острый бронхолит (Д.Ю. Овсянников, И.В. Кршеминская, С.Е. Украинцев)	46
Глава 4. Синдром аспирации мекония (Е.В. Бойцова, С.С. Межинский, Д.Ю. Овсянников)	66
Часть II. Интерстициальные заболевания легких новорожденных.....	80
Глава 5. Общая характеристика интерстициальных заболеваний легких младенцев (М.А. Жесткова, Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова, И.К. Ашерова)	80
Глава 6. Бронхолегочная дисплазия (Д.Ю. Овсянников, С.Е. Украинцев).....	111
Глава 7. Синдром Вильсона-Микити (Д.Ю. Овсянников, М.А. Жесткова).....	134
Глава 8. Генетические дисфункции сурфактантных протеинов (М.А. Жесткова, Д.Ю. Овсянников).....	140
Глава 9. Синдром «мозг – легкие – щитовидная железа» (М.А. Жесткова, Д.Ю. Овсянников).....	155
Глава 10. Легочный интерстициальный гликогеноз (И.К. Ашерова, Д.Ю. Овсянников)	161

Список сокращений

- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
БЛД – бронхолегочная дисплазия
БЭН – белково-энергетическая недостаточность
ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВПС – врожденный порок сердца
ВЧОИВЛ – высокочастотная осцилляционная искусственная вентиляция легких
ГВ – гестационный возраст
ГКС – глюкокортикостероиды
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ДГК – докозагексаеновая кислота
ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония
ДНХ – доброкачественная наследственная хореза
ДПП – давление в правом предсердии
ЗВУР – задержка внутриутробного роста
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей
КОС – кислотнo-основное состояние
КТ – компьютерная томография
ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз
ЛИГ – легочный интерстициальный гликогеноз
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ – магнитно-резонансная томография
НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония
НЭКГМ – нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев
ОАП – открытый артериальный проток
ОНМТ – очень низкая масса тела
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЖ – правый желудочек
ПКВ – постконцептуальный возраст
ПКТ – прокальцитонин
ПЛГН – персистирующая легочная гипертензия новорожденных
ПЦД – первичная цилиарная дискинезия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РДС – респираторный дистресс-синдром

РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных
РСВ – респираторно-синцитиальный вирус
САМ – синдром аспирации мекония
СВМ – синдром Вильсона-Микити
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СМЛЩЖ – синдром «мозг – легкие – щитовидная железа»
СРБ – С-реактивный белок
срДЛА – среднее давление в легочной артерии
ТГН – транзиторное тахипноэ новорожденных
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВД – функция внешнего дыхания
ФОЕЛ – функциональная остаточная емкость легких
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС – центральная нервная система
ЧДД – частота дыхательных движений
ЭКГ – электрокардиография
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
ЭхоКГ – эхокардиография
ХЗЛ – хронические заболевания легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХПМ – хронический пневмонит младенцев
ЩЖ – щитовидная железа
АВСАз – АТФ-связывающий кассетный белок Аз
BNP – мозговой натрийуретический пептид
CDC – Центр по контролю и профилактике заболеваний
CPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях
FiO₂ – фракционное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе
Ig – иммуноглобулин
MAP – среднее давление в дыхательных путях
NSCPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях через назальные канюли
NICHD – Национальный институт детского здоровья и развития человека
NO – оксид азота
NT-proBNP – N-терминальная часть (N-terminal fragment) прогормона мозгового натрийуретического пептида

P_aCO_2 – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
 P_aO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови
PEEP – положительное давление конца выдоха
pH – водородный показатель
PIP – пиковое давление вдоха
pro-SP-B – предшественник сурфактантного протеина В
pro-SP-C – предшественник сурфактантного протеина С
SP-B – сурфактантный протеин В
SP-C – сурфактантный протеин С
SpO₂ – периферическая сатурация (насыщение гемоглобина кислородом в периферической крови)
TORCH-инфекции – инфекции, вызванные токсоплазмой, другими инфекционными агентами, вирусом краснухи, цитомегаловирусом, герпесвирусом
TTF-1 – тиреоидный фактор транскрипции-1

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости и смертности новорожденных заболевания органов дыхания занимают одно из ведущих мест. При анализе причин смерти 2031474 детей в 187 странах мира в период с 1980 по 2010 гг., проведенном R. Lozano с соавт. (2012), оказалось, что в структуре причин смерти новорожденных лидировали осложнения преждевременных родов (28,6%), 6,8% приходилось на инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), в том числе 2,3% респираторно-синцитиальной вирусной этиологии.

В настоящее время развитие и дифференциация науки, совершенствование технологий оказания медицинской помощи в перинатальном и неонатальном периоде позволяют говорить о выделении отдельной области медицины – неонатальной пульмонологии, охватывающей целый ряд нозологических единиц, пациенты с которыми могут нуждаться в консультации пульмонолога. Основными специалистами неонатальной пульмонологии в нашей стране являются проф. К.А. Сотникова, Г.М. Дементьева, А.В. Богданова. Предлагая на суд заинтересованного читателя новую монографию, авторы попытались по возможности кратко представить основные сведения об острых (транзиторное тахипноэ новорожденных, пневмонии, острый бронхолит, синдром аспирации мекония) и интерстициальных (бронхолегочная дисплазия БЛД, синдром Вильсона–Микити, генетические дисфункции сурфактантных протеинов, синдром «мозг – легкие – щитовидная железа», легочный интерстициальный гликогеноз) заболеваниях легких новорожденных. Выбор освещенных в монографии заболеваний определялся имеющимся дефицитом информации о них в отечественной литературе, с одной стороны, и спектром научных интересов авторов, с другой. Во II части монографии приведены рентгенограммы и компьютерные томограммы пациентов, наблюдавшихся авторами. Интерстициальные заболевания легких у новорожденных часто протекают «под маской» неонатальной пневмонии или бронхолегочной дисплазии, своевременно не диагностируются. Безусловно, перечень заболеваний органов дыхания у новорожденных гораздо шире (табл. 1), требует проведения дифференциальной диагностики на основе клинических и рентгенологических данных, однако объем настоящей монографии не позволил подробно остановиться на всех заболеваниях. Сведения о некоторых из них, как и об особенностях органов дыхания у новорожденных, приведены в публикациях, перечисленных в списке литературы введения.

Таблица 1
Дифференциальная диагностика дыхательной недостаточности у новорожденных [по Warren J.B., Anderson J.M., 2010, Spagnolo P., Bush A., 2016 с дополн.]

Органы и системы	Заболевания, синдромы и симптомы
Дыхательные пути	<p>Назальная обструкция, например, отек слизистой оболочки носа*, атрезия хоан</p> <p>Микрогнатия, например, секвенция Пьера Робена</p> <p>Макроглоссия, например, синдром Беквита-Видемана</p> <p>Заболевания гортани: атрезия, кисты, врожденная мембрана гортани, паралич голосовых связок, ларингомалация, гемангиомы или папилломы</p> <p>Заболевания трахей: атрезия, стеноз, гемангиомы или папилломы, тератомы, трахеобронхомалация, трахеопищеводный свищ</p> <p>Острый бронхиолит*</p> <p>Внешнее сдавление опухолями шеи</p>
Легкие	<p>Транзиторное тахипноэ новорожденных*</p> <p>Респираторный дистресс-синдром новорожденных*</p> <p>Формирующаяся бронхолегочная дисплазия*</p> <p>Синдром аспирации мекония*</p> <p>Врожденная и постнатальная пневмония*</p> <p>Синдром утечки воздуха (пневмоторакс, пневмомедиастинум, интерстициальная эмфизема легких)*</p> <p>Плевральный выпот (наиболее часто – врожденный хилоторакс)</p> <p>Легочное кровотечение</p> <p>Врожденные пороки развития: врожденная кистозно-аденоматозная мальформация (врожденный порок развития нижних дыхательных путей), бронхолегочная секвестрация, бронхогенные кисты, легочная гипоплазия, врожденная лобарная эмфизема, врожденная легочная лимфангиоэктазия/лимфангиоматоз</p> <p>Первичная цилиарная дискинезия, включая синдром Зиверта–Картагенера</p> <p>Интерстициальные заболевания легких:</p> <ul style="list-style-type: none"> - диффузные нарушения развития легких: ацинарная дисплазия (мутации генов TBX4, FGF10, FGFR2), врожденная альвеолярная дисплазия (мутации генов TBX4, FGF10), альвеолярно-капиллярная дисплазия с нарушением расположения легочных вен (мутации гена FOXF1); - синдром Вильсона–Микити; - легочный интерстициальный гликогеноз; - генетический дефицит и дисфункция сурфактантных белков В, С, ABCA3; - синдром «мозг – легкие – щитовидная железа» (мутации гена NKX2.1) - STING-ассоциированная младенческая васкулопатия (мутации гена стимулятора генов интерферона TMEM173)

Сердечно-сосудистая система	<p>Персистирующая легочная гипертензия новорожденных*</p> <p>Цианотические и некоторые нецианотические врожденные пороки сердца*</p> <p>Шок</p> <p>Сдавление трахеи, бронхов сосудистым кольцом или петлей</p> <p>Кардиомиопатия, миокардит новорожденных</p> <p>Перикардальный выпот, пневмоперикард, гемоперикард, тампонада сердца</p> <p>Фетальная тахикардия с нарушением сердечной функции</p> <p>Синдром неонатальной волчанки с формированием врожденной атриовентрикулярной блокады III степени и другие брадиаритмии, осложненные сердечной недостаточностью</p> <p>Экстраторакальные системные артериовенозные мальформации, например, мальформация вены Галена</p>
Грудная клетка	<p>Остеопения недоношенных</p> <p>Деформации грудной клетки, скелетные дисплазии, артрогрипоз</p> <p>Опухоли</p> <p>Диафрагма: грыжа, парез</p>
Нервно-мышечная система	<p>Поражение ЦНС: родовая травма или кровоизлияние*, гипоксически-ишемическая энцефалопатия*, врожденные пороки развития головного мозга, менингит, судороги, обструктивная гидроцефалия</p> <p>Апноэ недоношенных*</p> <p>Нервно-мышечные заболевания: врожденная миотоническая дистрофия, неонатальная миастения гравис, спинальная мышечная атрофия I типа, врожденная миопатия, повреждение спинного мозга</p> <p>Лекарственные средства, например, седативные препараты, опиаты, барбитураты у матерей или новорожденных</p> <p>Врожденный синдром центральной гиповентиляции (синдром Ундины, мутация гена PNOX2B)</p>
Другие	<p>Сепсис*</p> <p>Метаболические нарушения: гипогликемия*, метаболический ацидоз*, наследственные болезни обмена веществ, гипермагниемия, гипо- или гипернатриемия</p> <p>Гипо- или гипертермия*</p> <p>Водянка плода</p> <p>Гематологические: анемия недоношенных, тяжелая гемолитическая анемия, полицитемия</p> <p>Метеоризм, сопровождающийся высоким стоянием и нарушением движения диафрагмы*</p>

*Относительно частые причины дыхательной недостаточности у новорожденных

Респираторные заболевания в первые дни жизни необходимо отличать от пограничных (транзиторных, адаптационных) состояний новорожденных со стороны органов дыхания, к которым, согласно Н.П. Шабалову, относятся транзиторная гипервентиляция и дыхание по типу «гасп». Легкие плода заполнены жидкостью, секретируемой эпителиоцитами. Наличие определенного объема фетальной легочной жидкости – важный фактор нормального внутриутробного развития легких. Плод внутриутробно совершает дыхательные движения при закрытой голосовой щели для увеличения притока крови к сердцу, получая оксигенированную кровь из плаценты через пупочную вену. Метаболические изменения (гипоксемия, гиперкапния, ацидоз и др.), возникающие в родах, и внешнее воздействие на плод активируют ретикулярную формацию, нисходящее влияние которой на дыхательный центр приводит к осуществлению первого вдоха. В первые 3 часа жизни основная часть дыхательных движений происходит по типу «гасп» – с глубоким вдохом и затрудненным выдохом. Минутная легочная вентиляция у новорожденного на протяжении первых 2–3 дней жизни в 1,5–2 раза больше, чем у более старших детей. Транзиторная гипервентиляция, характер дыхания (с затрудненным выдохом) и частота дыхательных движений (ЧДД) – 40–60 в минуту способствуют расправлению легких и эвакуации фетальной легочной жидкости из них, снижению сосудистого сопротивления легких и закрытию фетальных коммуникаций между малым и большим кругами кровообращения и направлены на компенсацию ацидоза при рождении. На это же направлены наблюдающиеся у 2/3 новорожденных в первые часы жизни апноэ. Показатели насыщения гемоглобина кислородом в периферической крови SpO_2 возрастают в норме с 60–65% при рождении до 90–95 % к 10 минуте жизни.

Список литературы

1. *Аттар М.А., Донн С.М. Врожденный хилоторакс. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017; 3 (17): 30-38.*
2. *Банкалари Э. Легкие новорожденных. Проблемы и противоречия в неонатологии. Под ред. Р. Полина. Пер. с англ. под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: Логосфера, 2015: 672.*
3. *Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Алевтина Викторовна Богданова (к 80-летию со дня рождения). Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98 (4): 253-254.*
4. *Буров А.А., Гребенников В.А., Крючко Д.С., и др. Проект клинического протокола по диагностике и терапии персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014; 1: 145-160.*
5. *Вауэр Р.Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных. М.: Медицинская литература, 2011: 96.*
6. *Дементьева Г.М. Пульмонологические проблемы в неонатологии. Пульмонология. 2002; 1: 6-12.*
7. *Ильина Н.А., Тюрин И.Е. Компьютерная томография в диагностике пороков легких у новорожденных и детей раннего возраста. Вестник рентгенологии и радиологии. 2017; 98 (6): 285-296.*
8. *Ионнушене С.В., Барадиева П.Ж. Синдром утечки воздуха, или баротравма легких. Хирургические болезни недоношенных детей. Национальное руководство. Под ред. Ю.А. Козлова, В.А. Новожилова, А.Ю. Разумовского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019: 248-274.*
9. *Межинский С.С., Карпова А.Л., Мостовой А.В. и др. Обзор Европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом – 2019. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019; 7 (3): 46–58.*
10. *Неонатальная хирургия. Под ред. Ю.Ф. Исакова, Н.Н. Володина, А.В. Гераськина. М.: Династия, 2011: 313-320.*
11. *Овсянников Д.Ю., Ашерова И.К., Бойцова Е.В., и др. Актуальные проблемы неонатальной пульмонологии. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2016; 95 (4): 63-74.*

12. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Кршеминская И.В., Дегтярева Е.А. Доказательная пульмонология новорожденных и грудных детей: учебное пособие. Под ред. Д. Ю. Овсянникова. М.: РУДН, 2017: 168.
13. Овсянников Д.Ю., Фролов П.А., Семенов П.А. Врожденная мальформация дыхательных путей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97 (1): 152-161.
14. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Николаева Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018; 6 (3): 74-98.
15. Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В., Бойцова Е.В. Перинатальная асфиксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия и их последствия: учебное пособие. Под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: Изд. РУДН, 2018: 138.
16. Пальчик А.Б., Калашникова Т.П., Понятишин А.Е., и др. Сон и его расстройства у детей. М.: МЕДпресс-информ, 2018: 256.
17. Педиатрия. Учебник в 5 т. Т. 1. Сердечно-легочная реанимация, неонатология, лихорадка и основы антибиотикотерапии. Под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: РУДН, 2021: 477.
18. Попов С.Д., Караваева С.А., Ильина Н.А., Омельченко Т.В. Персистирующая интерстициальная эмфизема легких: морфология, принципы диагностики и лечения. Пульмонология. 2010; 4: 119-124.
19. Респираторный дистресс у новорожденных. Под ред. М.В. Фомичева. МЕДпресс-информ, 2017: 504.
20. Шабалов Н.П. Неонатология : в 2 т. Т. 1: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020: 136-178, 585-675.
21. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380: 2111-128.
22. Spagnolo P., Bush A. Interstitial lung disease in children younger than 2 years. Pediatrics. 2016; 137: e20152725
23. Warren JB, Anderson JM. Newborn respiratory disorders. Pediatr. Rev. 2010; 31(12): 487-95.

Часть I

ОСТРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Глава 1

Транзиторное тахипноэ новорожденных Определение и эпидемиология

Транзиторное тахипноэ новорожденных (ТТН) – это заболевание, возникающее у новорожденных разного гестационного возраста (ГВ), часто у поздних недоношенных (ГВ при рождении – 34-36 недель), вскоре после рождения вследствие задержки резорбции фетальной легочной жидкости, что приводит к снижению растяжимости легких, нарушению обмена газов, появлению симптомов респираторного дистресса (дыхательной недостаточности), которые регрессируют в течение 3–5 дней. Частота ТТН зависит от ГВ и составляет 10 % у детей, рожденных на сроке 33–34 недель. ТТН – самая частая причина респираторного дистресса у новорожденных.

Этиология и патогенез

В процессе вагинальных родов жидкость из легких (фетальная легочная жидкость) удаляется механически и под действием эндогенных катехоламинов, глюкокортикостероидов (ГКС). Рisku развития ТТН подвержены дети, родившиеся путем кесарева сечения без предшествующих схваток, когда концентрация гормонов стресса низкая, а сдавления грудной клетки в родах не происходит. Другими факторами риска являются наличие у матери бронхиальной астмы, сахарного диабета, наркотической зависимости; отрицательный тест на фосфатидилглицерин в околоплодных водах; чрезмерная седация и перегрузка жидкостью женщины во время родов; воздействие β -адреномиметических препаратов; стремительные роды; роды с наложением акушерских щипцов; асфиксия при рождении; задержка пережатия пуповины; полицитемия плода; мужской пол; низкая масса тела при рождении; макросомия; многоплодная беременность; недоношенность.

ТТН является проблемой поздних недоношенных. Считается, что это заболевание является прямым следствием неэффективного устранения фетальной легочной жидкости из-

за недостаточного транспорта ионов Na^+ , уменьшения количества мембранных транспортных каналов либо из-за отсутствия активации данного процесса. В норме кортизол, гормоны щитовидной железы и катехоламины активируют натриевый насос, который очищает легкие при рождении от фетальной легочной жидкости. У недоношенных новорожденных снижена активность натриевого насоса, имеется небольшое количество сурфактанта.

Клиническая картина и диагностика

Тахипноэ (ЧДД более 60 в минуту) в первые минуты-часы после родов, чаще у доношенных или поздних недоношенных детей. Возможно появление втяжений уступчивых мест грудной клетки (ретракций), раздувания крыльев носа, цианоза, хрипов. При осмотре выявляются бочкообразная грудная клетка, иногда тахикардия с нормальным артериальным давлением, симптомы отеочного синдрома. Длительность тахипноэ является определяющей для диагностики ТТН. При продолжительности тахипноэ более 6 часов требуется проведение дополнительных лабораторных и инструментальных методов диагностики для исключения других причин респираторного дистресса: респираторный дистресс-синдром новорожденного (РДСН), синдром утечки воздуха, пневмония/сепсис, полицитемия, кардиальная патология, церебральная гипервентиляция, нарушения обмена веществ и др. Для ТТН характерна гипоксемия различной степени. Гиперкапния, как правило, не выражена или имеется легкой степени.

Рентгенография органов грудной клетки выявляет обогащенный сосудистый рисунок (за счет как кровеносных, так и лимфатических сосудов, в которые и происходит резорбция фетальной легочной жидкости), повышенную прозрачность периферических легочных полей, возможны увеличение размеров сердца, уплощение диафрагмы, малый плевральный выпот (симптом «полумесяца»), жидкость в малых фиссурах с контрастированием междолевой плевры (рис. 1). Правое легкое может выглядеть более плотным в сравнении с левым, рентгенологическая картина возвращается к нормальной через 48–72 часа. Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких показывает разницу в экзогенности между нижними и верхними областями («двойной легочный образец»).

Лечение

ТТН является самоограничивающимся состоянием. Симптомы респираторного дистресса у новорожденного требуют проведения мониторинга витальных функций, уровня глюкозы, обеспе-

чения внутривенного доступа, поддержания теплового баланса новорожденного. При наличии гипоксемии проводится оксигенотерапия (кислородная маска, назальные канюли, постоянное положительное давление в дыхательных путях – СРАР, реже ИВЛ). Контроль сатурации, газового состава крови проводится до исчезновения симптомов респираторного дистресса. При отсутствии положительной динамики или ухудшении состояния ребенка, при потребности в фракционном содержании кислорода во вдыхаемом воздухе FiO_2 более 0,4 или наличии изменений на рентгенограмме органов грудной клетки, нехарактерных для ТТН, через 2 часа с момента появления респираторного дистресса следует рассмотреть возможность перевода ребенка в стационар с более высоким уровнем оказания медицинской помощи («правило 2 часов»). Введение препаратов экзогенного сурфактанта, фуросемида, ингаляции эпинефрина не показаны. Отдельные исследования показали, что ингаляции салбутамола (ингаляционный β_2 -агонист) уменьшают продолжительность симптомов и пребывания в стационаре. Антибактериальная терапия назначается эмпирически до исключения инфекционных причин дыхательных нарушений. В зависимости от выраженности тахипноэ кормление новорожденного осуществляется per os (при ЧДД менее 60/мин), через зонд (ЧДД 60–80/мин) или парентерально (ЧДД более 80/мин). При тяжелом ТТН возможно ограничение потребляемой жидкости до 40 мл/кг/сут у доношенных и до 60 мл/кг/сут у недоношенных новорожденных.

Прогноз

ТТН регрессирует самостоятельно. Среди осложнений редко встречаются пневмоторакс и персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН). Данные некоторых исследований демонстрируют связь между ТТН и эпизодами одышки в раннем детском возрасте. Рождение с помощью кесарева сечения и ТТН – факторы риска развития бронхиальной астмы даже при неотягощенном семейном анамнезе по атопии. Необходимо учитывать, что кесарево сечение – одна из причин начала искусственного вскармливания. В этой связи актуальной является первичная профилактика формирования сенсibilизации, прежде всего пищевой, поскольку именно пищевая аллергия является ведущей на первом году жизни ребенка. Грудное вскармливание в этих условиях приобретает особое значение, учитывая данные о том, что кормление грудным молоком снижает риск развития

не только бронхиальной астмы, но и повторных эпизодов бронхиальной обструкции, в том числе и при наличии бронхиальной астмы у матери. В случае объективно обоснованной необходимости в докорме ребенка детской молочной смесью целесообразно отдавать предпочтение смесям с клинически доказанной способностью снижать риск развития пищевой сенсибилизации и способствовать формированию иммунологической толерантности к белкам коровьего молока, являющегося наиболее значимым аллергеном в первые месяцы жизни. Иммунологическая толерантность в отношении чужеродных белков пищи в норме является иммунным ответом «по умолчанию», однако в периоде новорожденности этот процесс может быть нарушен. Среди наиболее значимых факторов риска формирования сенсибилизации и развития аллергии – рождение путем кесарева сечения, а также поступление в желудочно-кишечный тракт ребенка избыточного количества цельных белков коровьего молока (докорм стандартными молочными смесями). Смеси на основе частично-гидролизированных белков призваны снижать риск развития аллергии, однако способность каждой конкретной смеси снижать риск развития аллергии к белкам коровьего молока у ребенка зависит от вида и степени гидролиза белков, входящих в ее состав. В настоящее время накоплена уникальная научная доказательная база профилактической эффективности смеси NAN® гипоаллерген-

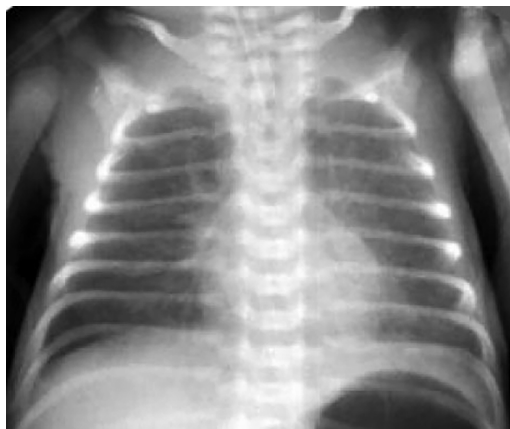


Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка с транзитным тахипноэ новорожденного
(объяснение в тексте)

ный 1 (Nestle), включающая более 20 клинических исследований, в том числе с 20-летним катамнезом, доказывающих значимое снижение риска развития атопического дерматита, а также бронхиальной астмы – кумулятивная частота атопического дерматита к возрасту 20 лет снижалась на 41%, риск развития бронхиальной астмы в возрастном интервале 16-20 лет снижался на 56%.

Список литературы

1. Гомелла Т.Л. Неонатология: 2 т. Т. 2. Под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Канингама и Ф.Г. Эяля. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015: 580–585.
2. Респираторный дистресс у новорожденных. Под ред. М.В. Фомичева. М.: МЕДпресс-информ, 2017: 72–77.
3. Украинцев С.Е., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. и др. Ребенок, рожденный путем операции кесарева сечения: возможные риски для здоровья и возможности их минимизации. Неонатология: новости, мнения, обучения. 2020; 8 (2): 28-38.
4. Azad MB, Vehling L, Lu Z, et al. Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: a longitudinal birth cohort study. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602019.
5. Gappa M, Filipiak-Pittroff B, Libuda L, et al. Long-term effects of hydrolyzed formulae on atopic diseases in the GINI study. *Allergy*. 2021; 76(6): 1903-1907.
6. Jha K, Makker K. Transient Tachypnea of the Newborn. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
7. Moresco L, Bruschetti M, Cohen A, et al. Salbutamol for transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 5: CD011878.
8. Moresco L, Calevo MG, Baldi F, et al. Epinephrine for transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 5: CD011877.
9. Yurdakök M. Transient tachypnea of the newborn: what is new? *J. Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23. Suppl. 3: 24–26.

Глава 2 Пневмонии новорожденных

Определения и классификация

Пневмония – это острое полиэтиологическое инфекционное заболевание, характеризующееся воспалением легочной ткани дистальнее терминальных бронхиол с внутриальвеолярной экссудацией, что проявляется выраженной в различной степени интоксикацией, дыхательной недостаточностью, симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель, локальные физикальные изменения) при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки. В Российской Федерации принята клинко-рентгенологическая диагностика пневмоний, с обязательным рентгенологическим подтверждением. У новорожденных выделяют внутриутробные (врожденные) и постнатальные (приобретенные) пневмонии. Постнатальные пневмонии могут быть внебольничными, внутрибольничными (госпитальными, нозокомиальными), вентилятор-ассоциированными, аспирационными, характеризуюсь разными путями, условиями и временем инфицирования. По времени клинических проявлений неонатальные пневмонии делятся на ранние и поздние.

Врожденная пневмония – заболевание, возникшее во внутриутробном периоде развития ребенка в результате восходящей инфекции через хориоамниотические мембраны, гематогенным (трансплацентарным) путем либо при интранатальном инфицировании, проявляется обычно в первые 72 часа после рождения. Врожденная пневмония является следствием инфицирования плода во время беременности и обычно представляет собой один из компонентов тяжелого системного инфекционного заболевания.

Внебольничная пневмония развивается вне больницы, а также в течение 48 часов от момента госпитализации или спустя 48 часа после выписки.

Внутрибольничная пневмония развивается через 48 часов пребывания в стационаре или в течение 48 часов после выписки.

Аспирационная пневмония диагностируется у новорожденных при выявлении инфильтративных изменений в легких при рентгенологическом исследовании в случаях подтвержденной путем ларингоскопии аспирации мекония, крови или молока.

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) – разновидность нозокомиальной пневмонии, возникающей у пациента, находящегося не менее 48 часов на ИВЛ.

Ранняя неонатальная пневмония развивается в течение первой недели после рождения и связана с внутриутробной или постнатальной экспозицией патогена либо инфицированием во время прохождения через родовые пути матери (интранатальное инфицирование). Ранняя неонатальная пневмония трудно отличима от сепсиса, РДСН.

Поздняя неонатальная пневмония характеризуется нозокомиальным или домашним инфицированием пневмопатогенной флорой и манифестирует после 1-й недели жизни. Поскольку госпитальная пневмония – это заболевание, которое развивается через 48 часов и позднее после госпитализации, при выявлении пневмонии у новорожденных, находящихся в условиях стационара, в возрасте старше 2 суток достаточно трудно провести дифференциальную диагностику между врожденной и нозокомиальной пневмонией.

Некоторые авторы предлагают расценивать раннюю неонатальную пневмонию как возникшую в течение первых 3 или 7 дней жизни, в основном в течение 48 часов, позднюю – в возрасте от 4 до 28 дней жизни. Врожденную или внутриутробную пневмонию рассматривают как вариант ранней пневмонии. Вместе с тем, внутриутробные пневмонии цитомегаловирусной, хламидийной или микоплазменной этиологии манифестируют в возрасте старше 7-10 дней жизни.

Эпидемиология

Согласно официальным данным Росстата, заболеваемость врожденной пневмонией в нашей стране составляет около 1% среди доношенных новорожденных и около 8% среди недоношенных, родившихся с массой тела 1000 и более грамм; летальность – 1,0% и 1,3%, соответственно. Частота регистрации врожденных пневмоний среди детей, родившихся с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), составляет около 25%; летальность – более 9%. Пневмония – частая инфекция среди госпитализированных новорожденных. По опубликованным в отечественной литературе данным, у новорожденных, находящихся более 96 часов на традиционной ИВЛ, частота нозокомиальной пневмонии может достигать 30-40%. Следует отметить, что заболеваемость пневмонией в периоде новорожденности в нашей стране в несколько раз выше, чем в

странах Европы и в Северной Америке. Это может свидетельствовать о гипердиагностике данного заболевания. Вместе с тем, пневмония, наряду с инфекционными заболеваниями, специфичными для перинатального периода, является одной из основных причин смерти детей на первом месяце жизни. ВАП является второй по распространенности внутрибольничной инфекцией в неонатальных отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Этиология

Этиологические факторы пневмоний новорожденных в зависимости от условий возникновения заболевания и путей инфицирования приведены в табл. 2.1. Этиологическими факторами аспирационных пневмоний являются микроорганизмы, в норме колонизирующие ротоглотку и носоглотку – анаэробы (*Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veilonella* spp.), аэробные грамположительные кокки (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*) и аэробные грамотрицательные палочки (*Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Патогенез

В неонатальном периоде незрелость и процесс послеродовой адаптации респираторной, сердечно-сосудистой и иммунной систем у доношенных и особенно у недоношенных младенцев, разнообразные пути инфицирования определяют различия в эпидемиологии, факторах риска, клиническом течении и, как следствие, возможностях диагностики и исходах пневмонии по сравнению с другими детскими возрастными группами. Новорожденные более чувствительны к широкому кругу патогенов, которые редко вызывают поражение легких в другом возрасте, например, таких как *Listeria monocytogenes*, грибы рода *Candida*, цитомегаловирус. В отличие от пневмонии у детей старшего возраста, неонатальная пневмония часто сопровождается тяжелыми патологическими изменениями со стороны других органов, что усугубляет тяжесть течения и прогноз заболевания. Высокую частоту развития неонатальной пневмонии связывают с высокой восприимчивостью новорожденных к инфекции, инфицированием матери во время беременности и родов, а также трудностями предотвращения нозокомиальных инфекций в ОРИТ новорожденных и недоношенных.

Таблица 2.1
 Наиболее вероятные возбудители пневмоний новорожденных
 в зависимости от времени, пути и условий инфицирования
 [Бойцова Е.В. и др., 2019]

Врожденная пневмония		Постнатальная пневмония	
Трансплацентарное инфицирование	Интранатальное инфицирование	Внебольничная	Внутрибольничная
<p>Toxoplasma gondii Вирус простого герпеса Цитомегаловирус Listeria monocytogenes Энтеновирусы Varicella-zoster вирус Вирус кори Вирус краснухи Treponema pallidum Mycobacterium tuberculosis</p>	<p>Streptococcus agalactiae Escherichia coli Listeria monocytogenes Staphylococcus spp. Enterococcus spp. Haemophilus spp. Streptococcus viridans Klebsiella spp. Enterobacter spp. Pseudomonas aeruginosa Neisseria gonorrhoeae Chlamydia trachomatis Mycoplasma hominis Ureaplasma urealyticum Candida spp.</p>	<p>Streptococcus agalactiae Staphylococcus aureus Escherichia coli Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenza Chlamydia trachomatis Legionella pneumophila Bordetella pertussis Респираторно-синцитиальный вирус Риновирус человека Метанемовирус человека Аденовирус Вирус парагриппа Вирус гриппа Коронавирус Цитомегаловирус</p>	<p>Pseudomonas aeruginosa Enterobacter spp. Klebsiella spp. Staphylococcus aureus Escherichia coli Enterococcus spp. Acinetobacter spp. Proteus spp. Citrobacter spp. Stenotrophomonas maltophilia Streptococcus agalactiae Candida spp. Pneumocysta jirovici Респираторно-синцитиальный вирус Риновирус человека Вирус парагриппа Вирус гриппа</p>

Незрелость врожденного и адаптивного иммунитета в этом периоде жизни является дополнительным фактором, способствующим развитию инфекционных процессов. Новорожденные дети, особенно недоношенные, имеют сравнительно небольшую популяцию Т-лимфоцитов, активность которых снижена и адаптивные реакции в этом возрасте формируются преимущественно с участием Т-хелперов 2-го типа, обладающих слабым противоинфекционным потенциалом. У новорожденных инфекции протекают на фоне низкого содержания факторов адаптивного клеточного иммунного ответа. Малый объем материнских IgG-антител и слабая способность собственных В-лимфоцитов синтезировать иммуноглобулины ограничивают возможности организма к эффективной эрадикации возбудителей инфекций. Особенно низкая концентрация материнских IgG-антител имеется у недоношенных, так как активная передача их через плаценту происходит лишь после 32 недели гестации. Кроме этого у новорожденных обнаружено относительное снижение числа макрофагов, что в условиях нарушения мукоцилиарного клиренса, например, при использовании респираторной поддержки, способствует колонизации патогенной микробиотой дыхательных путей. Для неонатального периода характерно нарушение рекрутмента нейтрофилов из костного мозга и хемотаксиса нейтрофилов в очаг воспаления, низкий уровень нескольких компонентов комплемента, что ограничивает возможности иммунной системы эффективно реагировать на инфекцию.

Существенную роль в защите легких играет сурфактант, оказывая свое протективное действие еще до образования антител. Как молекулы переключения между врожденным и приобретенным иммунитетом, сурфактант модулирует функции альвеолярных макрофагов и Т-лимфоцитов и вовлечен в процесс нейтрализации вирусов, грибов, клеток, подвергшихся апоптозу и некрозу. Белки сурфактанта участвуют в уничтожении патогенов путем агглютинации и агрегации, влияют на освобождение цитокинов обладающих противовоспалительной активностью и включены в регуляцию воспалительных процессов. Первичный дефицит сурфактанта вследствие недоношенности и вторичный в результате различных патологических состояний в перинатальном периоде, значительно ухудшают течение инфекционных процессов в легких у новорожденных. С другой стороны, легочная инфекция инактивирует сурфактант, повреждает альвеолоциты и нарушает пополнение пула сурфактанта.

Существуют специфические факторы риска развития различных вариантов пневмонии у новорожденных. Учет и выявление данных факторов риска чрезвычайно важны для диагностики и определения лечебных и профилактических стратегий при пневмонии у новорожденных детей, так как этиология пневмонии у новорожденных различается в зависимости от возраста дебюта заболевания, условий возникновения и путей передачи инфекции (табл. 2.2). Вместе с тем, отсутствие факторов риска не исключает диагноз пневмонии. Врожденная или ранняя пневмония может возникнуть из-за попадания микроорганизмов в легкие из инфицированной околоплодной жидкости или трансплацентарно.

Колонизация влагалища матери *Streptococcus agalactiae* (группы В) является ключевым фактором риска раннего развития сепсиса, который часто сопровождается пневмонией у доношенных новорожденных. Данный возбудитель вызывает до 60-70% врожденных интранатальных пневмоний; заболевание обычно клинически проявляется в первые сутки жизни как септицемия у 1/3 детей, пневмония в сочетании с менингитом — у 1/3 и как нарастающая по тяжести пневмония — также у 1/3 детей. При отсутствии своевременного этиотропного лечения инфекция сопровождается высокой летальностью. Такая же прогрессия от колонизации слизистой оболочки дыхательных путей во время родов вследствие нахождения патогена в родовых путях до развития ранней пневмонии характерна для *Escherichia coli* (типично для недоношенных детей), *Chlamydia trachomatis*.

Основным эндогенным источником микроорганизмов, приводящих к пневмонии с поздним началом, является слизистая оболочка полости носа и ротоглотки. Высокий риск проникновения инфицированных секретов в нижние дыхательные пути имеют интубированные новорожденные и находящиеся в состоянии седации. Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) и аспирация контаминированных секретов желудка представляет собой еще один путь развития легочной инфекции. Поздняя внебольничная пневмония у новорожденных обычно связана с инфицированием респираторными вирусами, циркулирующими в популяции в этот период времени. С вирусами связывают до 80% случаев внебольничных пневмоний у детей первых двух лет жизни, однако в этих случаях правильнее говорить об остром бронхолите, трудно отличимым от пневмонии. Вместе с тем, возможно и нозокомиальное инфицирование респираторными вирусами, например, респира-

торно-синцитиальным вирусом (РСВ). Таким образом, пневмония у новорожденных является гетерогенным заболеванием, претерпевшим патоморфоз в связи с изменением контингента больных по мере совершенствования перинатальной медицины. Учет времени и условий возникновения заболевания, его факторов риска позволяет сделать определенные предположения об этиологии, терапевтических и профилактических стратегиях.

Патоморфология

Морфология пневмонии определяется возбудителем, иммунным статусом организма, морфологическими особенностями воспалительной реакции и объемом поражения легочной ткани. Характер структурных изменений, выявляемых у новорожденного или плода при разных инфекциях, принципиально не отличается от тех, которые возникают в более старшем возрасте. При макроскопическом исследовании патологические изменения в виде увеличения плотности и снижения воздушности легочной ткани локализуются в области отдельных долей или сегментов или распространяются на целое легкое. Наблюдается полнокровие капилляров, повреждение эндотелия, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки, быстрому накоплению эритроцитов, нейтрофилов, фибрина в альвеолах. Гиалиновые мембраны, подобные тем, которые наблюдаются при первичном дефиците сурфактанта у недоношенных при РДСН, характерны для стрептококковой, пневмококковой и гемофильной пневмонии. На ранних сроках инфекции гиалиновые мембраны содержат бактерии. Абсцессы, эмпиема плевры, пневматоцеле редко обнаруживаются при ранней пневмонии новорожденных и связаны с инфекцией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Haemophilus influenzae*. Частицы мекония или первородной смазки могут обнаруживаться в периферических дыхательных путях. Признаки синдрома утечки воздуха, эмфизематозного вздутия, отслойка эпителия дыхательных путей вероятно связаны волюмо- и баротравмой и токсическим действием кислорода в результате ИВЛ. Для гистологической картины стрептококковой пневмонии характерно наличие некрозов ткани со стрептококками по периферии, формирование гиалиновых мембран, некрозы в бронхах и бронхиолах. При хламидийной инфекции поражение носит чаще очаговый характер, в альвеолах обнаруживается серозный и фибринозный экссудат с примесью моноцитов, макрофагов, десквамированных альвеолоцитов, инфильтрация междолевых

Таблица 2.2**Факторы риска развития пневмоний у новорожденных****[Бойцова Е.В., и др., 2019; Брайант К.А., Кузман-Коттрил Дж.А., 2021]**

Вариант пневмонии	Факторы риска
Врожденная пневмония	<p>Острая инфекция у матери (например, цитомегаловирусная)</p> <p>Употребление сырого мяса матерью или контакт с фекалиями кошки во время беременности (<i>Toxoplasma gondii</i>)</p> <p>Роды через естественные родовые пути при наличии первичной материнской инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го или 2-го типа (вирус простого герпеса)</p> <p>Серонегативные матери, у которых развивается первичная инфекция во время беременности (цитомегаловирус)</p> <p>ВИЧ-инфекция у матери, употребление продуктов, не прошедших достаточной термической обработки (<i>Listeria monocytogenes</i>)</p>
Ранняя врожденная пневмония	<p>Преждевременные роды (менее 37 недель гестации)</p> <p>Низкая масса тела при рождении, недоношенность, РДСН</p> <p>Мужской пол ребенка</p> <p>Колонизация патогеном (например, стрептококком группы В)</p> <p>Преждевременный разрыв плодных оболочек, длительный безводный промежуток (более 18 часов)</p> <p>Галактоземия (повышенная восприимчивость к инфекциям, вызванным грамотрицательной флорой)</p> <p>Хориоамнионит</p> <p>Транзиторная асимптоматическая бактериемия у беременной (например, при чистке зубов, дефекации)</p> <p>Аспирация мекония, крови, околоплодных вод</p> <p>Низкий социально-экономический статус родителей</p> <p>Хирургическое лечение плода, инвазивные процедуры при беременности</p> <p>Нарушения токограммы плода (хроническая внутриутробная гипоксия плода)</p> <p>Острая инфекция у матери</p> <p>Частые вагинальные исследования женщины в родах</p>

Вариант пневмонии	Факторы риска
Внебольничная	<p>Мужской пол Недоношенность и малая (менее 2500 грамм) масса тела при рождении Фетальный алкогольный синдром, синдром Дауна Аспирация мекония и ИВЛ в анамнезе Низкий социально-экономический уровень жизни Недостаточная образованность лиц, ухаживающих за ребенком Скученность (стесненные условия проживания) Наличие в семье старших братьев и сестер Пассивное курение и загрязнение окружающей среды Тяжелые врожденные или приобретенные неврологические заболевания Привычная аспирация пищи Врожденные пороки сердца с застойной сердечной недостаточностью и/или легочной гипертензией Аномалии развития дыхательных путей Инфекционное заболевание у матери, членов семьи, лиц, ухаживающих за ребенком Врожденные или приобретенные иммунодефициты Отсутствие специфических антител у матери Отсутствие грудного вскармливания</p>
Госпитальная пневмония, в том числе вентилятор-ассоциированная	<p>Недоношенность и низкая (менее 1500 грамм) масса тела при рождении, РДС Генетические заболевания Интубация трахеи, седация в период интубации, длительная ИВЛ Послеоперационный период Транспортировка вне ОРИТ Предшествующий высев инфекционного агента из крови Низкое соотношение медсестра/пациент в отделении Недостаточная фильтрация воздуха Скученность и переуплотнение палат Частая санация дыхательных путей (более 8 раз в день) Неадекватная гигиена рук медицинского персонала Длительная госпитализация Предшествующая антибактериальная терапия, нерациональное использование антибиотиков, системные стероиды для профилактики БЛД Множественные инвазивные процедуры, парентеральное питание Дефекты санобработки вентиляторов, увлажнителей и обогревателей воздушно-кислородной смеси, аэрозольных установок Замена дыхательного контура каждые 2 суток по сравнению с заменой каждые 7 суток Положение на спине Ингаляция контаминированного раствора Недостаточное питание, отсутствие грудного вскармливания Назогастральный зонд</p>

перегородок моноцитами и нейтрофилами. Аденовирусная пневмония характеризуется экссудатом в альвеолах в виде комочков и хлопьев, содержащих макрофаги и лимфоциты. Пневмония, вызванная РСВ, характеризуется образованием гигантских многоядерных клеток и синцития и начинается с поражения бронхиол и бронхов, в межальвеолярных перегородках обнаруживаются лимфоидные инфильтраты с деструкцией стенок альвеол. При цитомегаловирусной пневмонии, которая обычно является проявлением генерализованной инфекции, вирус размножается в эпителиальных клетках, при этом в бронхиолах и альвеолах появляются гигантские клетки, ядра которых напоминают совиный глаз, они появляются через 2 месяца после возникновения инфекции; поражается интерстиций по типу альвеолита с лимфогистiocитарной инфильтрацией и умеренным фиброзом. Поражение легких при герпетической инфекции характеризуется очаговыми изменениями в виде выпота серозной жидкости в просвете альвеол, скопления мононуклеаров и смещенных альвеолоцитов с гигантоклеточным метафорфозом, участков спадения альвеол, некроза легочной ткани. Для врожденного листериоза характерно развитие в легочной ткани очаговых гранулем; поражение легких, как и при других врожденных инфекциях, обычно сочетается с поражением кожи, печени и других внутренних органов.

Диагностика

Клиническая картина и физикальное исследование

Клинические симптомы пневмонии у новорожденных неспецифичны. По сравнению с детьми более старшего возраста у новорожденных меньше признаков легочной инфекции, заболевание часто манифестирует как системное ухудшение состояния. Общие симптомы неонатальной пневмонии включают в себя повышенную (свыше 12%) первоначальную убыль массы тела, уплощение кривой массы тела, лихорадку (30-56%) или гипотермию (15%), слабое сосание и отказ от груди (30-50%), диарею (10-15%). Персистирующая лихорадка – нехарактерный признак, однако сообщалось, что при вирусной пневмонии она имеет место. Также отмечаются вялость, мышечная гипотония, нарушения гемодинамики, серый цвет кожи, желтуха, геморрагические проявления. Врожденная пневмония без лечения обычно прогрессирует и часто осложняется ПЛГН с соответствующими клинико-инструментальными проявлениями, включая кардиомегалию. При врожденной пневмонии вследствие вну-

триутробной инфекции с последующей аспирацией околоплодных вод помимо перечисленных выше клинических признаков часто наблюдаются симптомы поражения ЦНС вследствие перенесенной асфиксии.

Респираторные симптомы включают апноэ (у 8-10% недоношенных и 30-40% доношенных детей), тахипноэ (более 60 дыханий в минуту в покое), выявляемое у 60-89% младенцев, втяжения (ретракции) уступчивых мест грудной клетки – у 36–91% пациентов, кашель, который отмечается с частотой 30–84%, цианоз имеет место у 12-40% больных. Для хламидийной пневмонии характерен пароксизмальный коклюшеподобный (без реприз) кашель типа стакатто (от музыкального термина *staccato*, итал. — отрывисто). При тяжелой дыхательной недостаточности можно заметить раздувание крыльев носа, а также ритмичные движения головы в такт дыханию (симптом В.Ф. Знаменского), что связано с утомлением дыхательной мускулатуры и включением в акт дыхания грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Отек легких с повышением проницаемости легочных сосудов приводит к появлению в отечной жидкости дыхательных путей новорожденных белка, что клинически проявляется пенистым отделяемым из носа и рта (симптом Э.М. Кравец). У части детей дыхательная недостаточность развивается в первые минуты или часы жизни, что требует раннего начала интенсивной респираторной терапии.

Бронхиальный секрет может носить слизистый, слизисто-гнойный или гнойный характер, увеличение количества секрета или изменение его на гнойный – важный диагностический признак развития пневмонии у новорожденных, что легко заметить у интубированных детей. Аускультативные симптомы разнообразны и включают ослабленное или жесткое дыхание, локализованные или диффузные влажные хрипы или крепитацию. Частота выявления хрипов колеблется от 15 до 85%. Могут выслушиваться признаки бронхиальной обструкции – удлинение выдоха и сухие свистящие хрипы, причиной этого является обструкция дыхательных путей бактериальными и воспалительными продуктами, бронхоспазм под действием воспалительных медиаторов. При перкуссии определяется укорочение перкуторного звука над проекцией инфильтрации в легких. При этом притупление перкуторного звука обнаруживали 40% доношенных новорожденных детей с пневмонией. Перкуссию

не рекомендуется проводить у детей в тяжелом состоянии и у недоношенных младенцев, так эта процедура может значительно ухудшить состояние ребенка, приводя к интракраниальным кровоизлияниям.

Обзорная рентгенография органов грудной клетки

Диагноз неонатальной пневмонии – клиничко-рентгенологический. Изменения на обзорных рентгенограммах у данных пациентов варьируют и включают ретикулогранулярные и/или очаговые инфильтраты, двусторонние линейные затенения или диффузное снижение пневматизации легких, может выявляться компенсаторная повышенная воздушность в зонах, свободных от пневмонической инфильтрации. Рентгенологическая картина при неонатальной пневмонии практически неотличима от рентгенологических изменений, которые наблюдаются при других респираторных заболеваниях новорожденных, прежде всего, при РДСН (рис. 2). Вместе с тем, определенные рентгенологические признаки могут помочь в диагностике различных вариантов неонатальной пневмонии, а также при проведении дифференциального диагноза. С учетом течения постнатальной кардиореспираторной адаптации, отражающейся и на рентгенограммах органов грудной клетки, врожденная пневмония должна исключаться при появлении новых инфильтративных затенений или при сохранении рентгенологических изменений в течение 48 часов после рождения. Гомогенное затенение легочной ткани или изменения по типу «матового стекла» обычно выявляются при пневмонии вследствие гематогенного заражения. При этом на фоне уплотнения легочной ткани могут быть видимы просветы бронхов (симптом «воздушной бронхограммы»), что типично для РДС недоношенных новорожденных. Возможными рентгенологическими признаками в пользу врожденной пневмонии у недоношенных детей, по сравнению с РДСН, могут быть появление крупно- и мелкоочаговых теней на фоне грубой сетчатости легочного рисунка, сгущение легочного рисунка в прикорневых зонах, умеренное повышение воздушности бронхограммы, значение кардиоторакального индекса менее 0,5 в возрасте 72 часов жизни. При РДСН легкие выглядят уменьшенными в размерах, в то время как при пневмонии может определяться повышение воздушности зон легочной ткани, участвующих в газообмене.

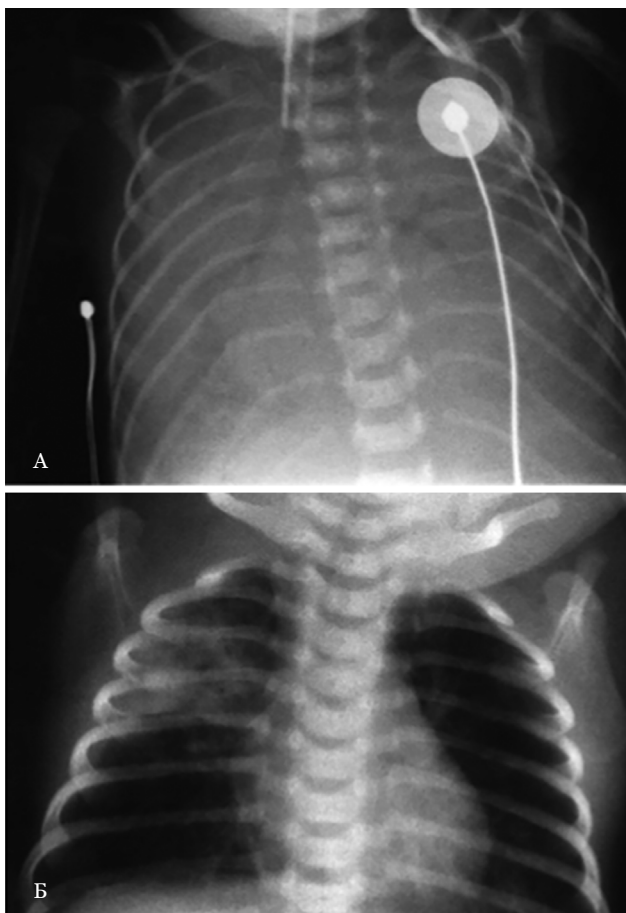


Рисунок 2. Рентгенограммы органов грудной клетки новорожденных с пневмонией, вызванной *Streptococcus agalactiae*

А. Рентгенологическая картина, трудно отличимая от РДСН (описание в тексте)

Б. Долевая пневмония: инфильтрация в верхних отделах правого легкого

Неоднородные инфильтративные затенения по периферии, чаще наблюдающиеся в правом легком, преимущественно в верхних отделах, – результат аспирации содержимого ротоглотки или желудка. Сочетание генерализованной гиперинфляции (вздутия легочной ткани) с очаговыми инфильтратив-

ными изменениями предполагает пневмонию с обструкцией дыхательных путей воспалительным детритом, однако в случае использования ИВЛ такая рентгенологическая картина может быть связана со вздутием, причиной которого является высокое давление в дыхательных путях. Наличие пневматоцеле или абсцесса, а также присутствие плеврального выпота предполагают пневмонический процесс в легком бактериальной этиологии. Лобарные или сегментарные рентгенологические затенения редко наблюдаются при пневмонии у новорожденных и при отсутствии характерной динамики изменений могут быть обусловлены альтернативными причинами, например, легочной секвестрацией. Важно оценить динамику рентгенологической картины, например, при ТГН рентгенологические симптомы быстро разрешаются, в отличие от пневмонии. На фоне адекватной антибиотикотерапии пневмония разрешается клинически, что будет выражаться в постепенном смягчении параметров и прекращении респираторной терапии, и рентгенологически. Необходимо помнить, что рентгенологическое выздоровление всегда отстает от клинического. Несмотря на попытки использовать отдельные рентгенологические признаки пневмонии для определения этиологии заболевания, в целом диагностическая информативность этих признаков низка. Исключением может быть пневмоцистная пневмония, для которой типичны распространенные очаговые тени разной величины и плотности, чередующиеся с буллезными вздутиями (картина, напоминающая хлопья падающего снега или ваты как при остром РДС), резкое снижение пневматизации, имитирующее низкое качество снимка, пневмомедиастинум или пневмоторакс в результате разрыва булл.

Другие методы визуализации

УЗИ у новорожденных, как и при пневмонии у детей старшего возраста и взрослых, применяется для оценки состояния плевры и плевральной полости. Возможными показаниями для компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) грудной клетки у новорожденных являются подозрения на наличие пороков развития и опухолей, дифференциальная диагностика при несоответствии клинико-рентгенологических данных, максимально ранняя диагностика осложнений воспалительного процесса для выбора тактики лечения.

Этиологическая диагностика

Новорожденным с пневмонией рекомендуются бактериологические посевы содержимого аспирата из трахеи, зева, кала. Взятие крови на посев не является обязательной процедурой, и положительный высеv не считается необходимым и достаточным для диагностики пневмонии у новорожденных, за исключением случаев врожденной пневмонии, являющейся одним из проявлений сепсиса. Окраска мокроты по Граму может быть информативной при преобладании одного бактериального морфотипа, что указывает на этиологическое значение этого микроба. Информативный образец мокроты должен содержать менее 10 клеток плоского эпителия и более 25 сегментоядерных нейтрофилов (при низком разрешении — $\times 100$). Полезно проведение ПЦР крови (при необходимости биоматериала из других локусов) в режиме реального времени на TORCH-инфекции, вирусы, атипичные возбудители (буккальный соскоб, моча, аспират трахеи) в случае длительного нахождения матери на стационарном лечении во время данной беременности, проведения неоднократных курсов антибактериальной, гормональной и/или цитотоксической терапии, наличие у нее имплантированных органов или устройств (например, искусственные клапаны), а также в случае наличия факторов риска развития инфекции.

Маркеры системной воспалительной реакции и бактериальной инфекции

Наиболее информативными и надежными маркерами бактериальной инфекции считают гематологические (общее число нейтрофилов, незрелых клеток) и такие биохимические показатели системной воспалительной реакции, как прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ), которые необходимо оценивать комплексно, их количественные пороговые значения зависят от возраста (табл. 2.3). ПКТ не рекомендуется использовать для диагностики врожденной пневмонии, в то же время он был признан чувствительным для диагностики нозокомиальной инфекции. Исследование плаценты может помочь в диагностике пневмонии и определении ее этиологии. Изменения в плаценте (децедуит, фунизит, инфильтрации тканей плаценты) могут косвенно указывать на реализацию инфекционного процесса у новорожденного и расцениваются в качестве дополнительного фактора при постановке диагноза пневмонии.

Таблица 2.3**Лабораторные гематологические и биохимические маркеры системной воспалительной реакции и бактериальной инфекции у новорожденных детей**

[Goldstein B. et al., 2005; Ионов О.В., и др., 2014; Сепсис..., 2017; Овсянников Д.Ю. и др., 2019]

Маркер	Возраст	Пороговое значение (cut-off)
Лейкоцитоз	0-7 дней	>30-34x10 ⁹ /л
	8-28 дней	>19,5x10 ⁹ /л
Лейкопения	0-7 дней	<10x10 ⁹ /л
	8-28 дней	<5x10 ⁹ /л
Нейтрофилез	1-2 дня	>20x10 ⁹ /л
	3-7 дней	>10x10 ⁹ /л
	8-28 дней	>7x10 ⁹ /л
Нейтропения	0-2 дня	<3x10 ⁹ /л
	3-7 дней	<2x10 ⁹ /л
	8-28 дней	<1,5x10 ⁹ /л
Лимфопения	0-7 дней	<3x10 ⁹ /л
	8-28 дней	<2x10 ⁹ /л
Увеличение количества юных форм нейтрофилов	0-2 дня	>5x10 ⁹ /л
	3-28 дней	>1,5x10 ⁹ /л
Нейтрофильный индекс*	0-5 дней	≥0,2-0,25
	6-28 дней	≥0,2
С-реактивный белок	0-28 дней	>10 мг/л
Прокальцитонин	0-6 часов	>2 нг/мл
	6-12 часов	>8 нг/мл
	12-18 часов	>15 нг/мл
	18-30 часов	>21 нг/мл
	30-36 часов	>15 нг/мл
	36-42 часа	>8 нг/мл
	42-72 часа	>2 нг/мл
	4-28 дней	>0,5-0,95 нг/мл

Примечание: *отношение количества юных форм к общему количеству нейтрофилов

Диагностические критерии

Диагностика пневмонии у новорожденных основана на определении антенатальных и постнатальных факторов риска (табл. 2.2), респираторных и общих симптомов, рентгенологических признаков, маркеров синдрома системной воспалительной реакции/бактериальной инфекции и результатов этиологической диагностики. С учетом многообразия форм пневмоний у новорожденных были предложены различные варианты диагностических критериев пневмонии в этом возрасте. В 2016 г. международная рабочая группа разработала диагностические критерии неонатальных инфекций, включая респираторные инфекции, расцениваемые авторами как высокочувствительные и высокоспецифичные. Эти диагностические подходы содержат рекомендации по диагностике пневмонии у новорожденных в зависимости от условий (функционального уровня) оказания медицинской помощи от наибольших до наименьших (в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения) (табл. 2.4). Очевидно, 3-й уровень диагностики (пневмония без рентгенологического подтверждения) может соответствовать вероятной пневмонии или подозрению на пневмонию.

Таблица 2.4

Определение случая респираторной бактериальной, грибковой, вирусной инфекции у новорожденных в зависимости от уровня клиники [Verghano S. с соавт., 2016]

Уровень	Диагностические критерии
1	Новый или прогрессирующий или персистирующий инфильтрат или затенение или жидкость в плевральной полости или междолевой щели на рентгенограмме грудной клетки И Распознанный вирус, идентифицированный с использованием валидного анализа из образца верхних дыхательных путей ИЛИ Распознанный патоген, идентифицированный с использованием валидного метода из в норме стерильного локуса* И три или более критерия: <ul style="list-style-type: none">• температура тела $\geq 37,50\text{C}$ или $\leq 35,50\text{C}^{**}$;• тахипноэ (ЧДД >60 в минуту) или раздувание крыльев носа, или втяжение уступчивых мест грудной клетки, или кряхтящее дыхание;• десатурация или увеличение потребности в кислороде, или повышенные потребности в ИВЛ или $\text{SpO}_2 < 95\%$;• апноэ (пауза в дыхании >20 секунд);• увеличение респираторной секреции или увеличение потребности в санации дыхательных путей;• кашель или свистящее дыхание, или крепитация;• увеличение уровня ПКТ и СРБ***

Уровень	Диагностические критерии
2	<p>Новый или прогрессирующий или персистирующий, инфильтрат или затенение, или жидкость в плевральной полости или междолевой щели на рентгенограмме грудной клетки</p> <p>И четыре или более критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • температура тела $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ или $\leq 35,5^{\circ}\text{C}^{**}$; • тахипноэ (ЧДД >60 в минуту) или раздувание крыльев носа, или втяжение уступчивых мест грудной клетки, или кряхтящее дыхание; • десатурация или увеличение потребности в кислороде или повышенные потребности в ИВЛ или $\text{SpO}_2 < 95\%$; • апноэ (пауза в дыхании >20 секунд); • увеличение респираторной секреции или увеличение потребности в санации дыхательных путей; • кашель или свистящее дыхание или крепитация; • увеличение уровня ПКТ и СРБ^{***}
3	<p>Два или более критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • затруднение при дыхании или тахипноэ (ЧДД >60 в минуту); • выраженные втяжения уступчивых мест грудной клетки; • раздувание крыльев носа; • кряхтящее дыхание • свистящее дыхание; • стридор; • лихорадка

Примечания: *в норме стерильные локусы: кровь, стерильная моча (моча, полученная с помощью катетера или надлобковой аспирации), плевральная жидкость, асцитическая жидкость, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, биопсия костного мозга, синовиальная жидкость; **температура тела определяется по дням, учитывается с интервалом 0,5 оС; ***увеличено в соответствии с локально определенными и валидными референсными диапазонами

В 2016 г. Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США был предложен термин «вентилятор-ассоциированные события» у детей, включающие имеющие собственные диагностические критерии: (1) вентилятор-ассоциированное состояние, (2) вентилятор-ассоциированное событие у детей, получающих противомикробные препараты; (3) возможная ВАП, для разграничения ВАП и таких неинфекционных возможных причин ухудшения состояния пациентов, находящихся на ИВЛ, как отек легких, ателектаз, острый РДС, недавние хирургические процедуры, сепсис, БЛД (табл. 2.5).

Таблица 2.5
Диагностические критерии вентилятор-ассоциированных событий у детей*

[Согорос N.M., и др., 2016, 2017]

Вентилятор-ассоциированные события	Диагностические критерии
Вентилятор-ассоциированное состояние	У пациента после наблюдающегося периода стабильности или улучшения состояния при проведении ИВЛ в течение не менее двух суток состояние соответствует одному из следующих критериев, который сохраняется в течение двух суток и более: 1) увеличение суточного минимального значения $FiO_2 \geq 0,25$ по сравнению с суточным минимальным значением FiO_2 в первые сутки проведения ИВЛ; 2) увеличение суточных минимальных значений $MAP \geq 4$ мм водн. ст. по сравнению с суточными минимальными значениями MAP в первые сутки проведения ИВЛ
Вентилятор-ассоциированное событие у детей, получающих противомикробные препараты	На 3-и сутки проведения ИВЛ или позже и в течение 2-х суток до или после начала снижения уровня оксигенации пациенту назначается новый противомикробный препарат в течение ≥ 4 суток
Возможная ВАП	На 3-и сутки проведения ИВЛ или позже и в течение 2-х суток до или после начала снижения уровня оксигенации у пациента есть признаки недавнего использования антимикробных препаратов и одновременно гнойная мокрота (определяется как ≥ 25 нейтрофилов и ≤ 10 эпителиальных клеток в поле зрения при малом увеличении микроскопа при окрашивании по Граму образца эндотрахеального аспирата или бронхоальвеолярного лаважа), положительный результат количественного или полуколичественного посева на потенциально патогенные микроорганизмы, соответствующие пневмонии гистологические изменения, положительные лабораторные тесты при обследовании на <i>Legionella</i> spp., респираторные вирусы

Примечание: *состояние пациентов контролируют, если они получают ИВЛ через трахеостому или эндотрахеальную интубационную трубку в обычном режиме; контроль возможного развития вентилятор-ассоциированного события проводится в том числе во время проведения высокочастотной осцилляционной вентиляции, но не проводится у пациентов, получающих экстракорпоральную мембранную оксигенацию

Диагностика пневмонии у новорожденных затрудняется неспецифичностью ранних клинических проявлений, низкой диагностической ценностью физикальных симптомов, большой частотой возможных сопутствующих неинфекционных поражений легких, включающих РДСН, синдром аспирации мекония, формирующуюся БЛД у детей в периоде новорожденности. Клинические и рентгенологические данные демонстрируют ограниченную чувствительность для выявления пневмонии и часто не коррелируют с результатами аутопсии.

Лечение

Учитывая преобладание бактериальной этиологии заболевания, этиотропная терапия неонатальной пневмонии основана на использовании антибактериальных средств. Лечение назначается при подозрении на реализацию врожденной пневмонии и/или при наличии показаний по результатам первичного клинико-лабораторного исследования. В первом случае показаниями для лечения являются респираторные нарушения у детей, родившихся с ЭНМТ и очень низкой массой тела (ОНМТ), терапия назначается не позднее 2-х часов после рождения, а новорожденным с ЭНМТ уже в родильном зале. Терапия по подозрению, назначенная в первые сутки, должна отменяться при отсутствии диагностических критериев, подтверждающих наличие пневмонии в первые 72 часа жизни.

Показаниями для терапии по результатам клинико-лабораторного исследования являются дыхательные нарушения у пациентов, родившихся с массой тела более 1500 грамм, не потребовавших ИВЛ и находящихся на неинвазивной респираторной терапии или без нее.

При установлении диагноза пневмонии антибактериальная терапия продолжается не менее 7 дней. Антибактериальные препараты отменяются при отсутствии гематологических/биохимических маркеров бактериальной инфекции/системной воспалительной реакции. Для стартовой терапии ранней пневмонии новорожденных используется комбинация ампициллина с гентамицином. Необходимо с осторожностью назначать вместо полусинтетических пенициллинов цефалоспорины, так как к ним не чувствительны листерии. После получения результатов исследования чувствительности к антибактериальным препаратам необходимо провести коррекцию терапии.

При пневмонии с поздним началом, возникшей в стационаре, первичная терапия должна включать как минимум 2 антибиотика, действующих на большинство лекарственно-устойчивых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, при этом один должен обладать активностью против метициллин-резистентного стафилоккока (ванкомицин или линезолид). Лечение тяжелобольных детей с пневмонией с поздним началом с учетом ее возбудителей (мультирезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp., метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*) должно начинаться с 3-х компонентной терапии, включающей:

(1) антипсевдомонадный цефалоспорин (цефепим, цефтазидим) ИЛИ антипсевдомонадный карбапенем (имипенем или меропенем), ИЛИ β -лактам/ингибитор β -лактамазы (пиперациллин + тазобактам) +

(2) антипсевдомонадный фторхинолон (ципрофлоксацин или левофлоксацин) ИЛИ аминогликозид (амикацин, гентамицин или тобрамицин) +

(3) линезолид или ванкомицин.

Для стартовой терапии внебольничной пневмонии у новорожденных используется один из следующих вариантов:

(1) амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам;

(2) цефуроксим или цефотаксим, или цефтриаксон;

(3) ампициллин (или амоксициллин/клавуланат, или ампициллин/сульбактам) + аминогликозид;

(4) оксациллин + аминогликозид;

(5) цефазолин + аминогликозид (при отсутствии возможности терапии вышеуказанными антибиотиками и их комбинациями).

При пневмонии, вызванной хламидиями, микоплазмами, уреоплазмой, коклюше назначаются макролиды; при пневмоцистной пневмонии – триметоприм/сульфаметоксазол (бисептол).

Продолжительность антибактериальной терапии контролируется состоянием пациента, динамикой лабораторных данных. Сохранение остаточных рентгенологических изменений в виде усиления легочного рисунка и участков гиповентиляции при нормализации состояния и лабораторных данных не является показанием для продолжения терапии.

Профилактика

Профилактика врожденной пневмонии заключается в своевременном выявлении и лечении инфекционных заболеваний у

матери во время беременности. Для профилактики поздней нозокомиальной пневмонии и ВАП необходимо ограничение возможностей перекрестного заражения между лицами, ухаживающими за больными, и пациентами, уменьшение повреждения тканей от продолжительной или повторной интубации, избегать лекарств, которые могут способствовать развитию инфекции и/или устойчивости к антибиотикам, гигиена полости рта стерильной водой. Комплекс мер по профилактике ВАП у недоношенных новорожденных представлен в табл. 2.6.

Таблица 2.6
Рекомендуемые меры по профилактике вентилятор-ассоциированных пневмоний у недоношенных новорожденных
 [Klompas M., и др., 2014]

Рекомендация	Вмешательство	Качество доказательств
Основные подходы (вмешательства могут снизить частоту ВАП, имеют минимальный риск вреда; выгоды, вероятно, перевешивают потенциальные риски)	Неинвазивная вентиляция с положительным давлением	Высокое
	Минимизация продолжительности ИВЛ	Высокое
	Ежедневная оценка готовности к экстубации	Низкое
	Не использовать седацию, когда это возможно	Низкое
	Избегать незапланированной экстубации	Низкое
	Минимизация разрывов в контуре ИВЛ	Низкое
	Замена контура ИВЛ, только если он явно загрязнен или неисправен	Низкое
Специальные подходы (влияние на показатели ВАП неизвестно; риск причинения вреда минимальный; целесообразно использовать, если частота ВАП остается повышенной, несмотря на использование основных подходов)	Положение лежания на боку	Низкое
	Обратное положение Тренделенбурга	Низкое
	Закрытые/поточные аспирационные системы	Низкое

У детей групп риска тяжелой РСВ-инфекции (недоношенные дети, дети с БЛД, гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, ВПС) проводится пассивная иммунопрофилактика с помощью паливизумаба. Защитить новорожденных от коклюша и гриппа может вакцинация всех членов семьи

соответствующим вакцинами (Адасель, противогриппозные) – родителей, непривитых братьев и сестер, лиц старшего поколения (создание «кокона»). Значимым фактором, снижающим частоту ИНДП у новорожденных, является грудное вскармливание либо при его отсутствии использование молочных смесей, обогащенных комплексом олигосахаридов грудного молока (2-фукозил-лактоза и лакто-N-неотетраоза), обладающих ингибирующим действием в отношении респираторных патогенов. Комбинация этих олигосахаридов представлена в смеси NAN® SUPREME (Nestle, Германия).

Прогноз

Определяется вариантом пневмонии и адекватностью проводимой терапии. Неблагоприятными последствиями неонатальной пневмонии может быть у недоношенных детей БЛД, а также у детей, независимо от ГВ при рождении, морфологически сходный с классической БЛД постинфекционный облитерирующий бронхиолит. Дети, перенесшие пневмонию в неонатальном периоде, в последующем могут иметь повышенный риск развития бронхиальной астмы.

Литература

1. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшенисцов К.В. Сепсис новорожденных. СПб.: СПбГПМУ, 2018: 176.
2. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., и др. Врожденная пневмония (клинические рекомендации). Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017; 4 (18): 133-148.
3. Божков Л.К. Физиология и патология недоношенного ребенка. Минск: Беларусь, 1983: 351.
4. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Запезалова Е.Ю. и др. Проблемы и дискуссионные вопросы диагностики пневмоний у новорожденных детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98 (2): 178–185.
5. Брайант К.А., Кузман-Коттрил Дж.А. Руководство по профилактике инфекционных заболеваний в педиатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021: 336.
6. Геппе Н.А., Розинова Н.Н., Волков И.К., и др. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество, 2009: 18.

7. Дегтярева М.В., Горбунов А.В., Мазаев А.П., Ерохина А.В. Рентгенодиагностика заболеваний легких у новорожденных детей. М.: Логосфера, 2017: 200.
8. Дементьева Г.М. Пневмония у новорожденных. Пневмонии у детей. Под ред. С.Ю. Каганова, Ю.Е. Вельтищева. М.: Медицина, 1995: 106-129.
9. Зубков В.В., Байбарина Е.Н., Рюмина И.И., Дегтярев Д.Н. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей. Акушерство и гинекология. 2012; 7: 68-73.
10. Ионов О.В., Мостовой А.В., Овсянников Д.Ю. Дыхательные расстройства у новорожденных. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 174-230.
11. Ионов О.В., Никитина И.В., Зубков В.В., и др. Порядок обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию и правила назначения антибактериальной терапии, принятые в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Неонатология: новости, мнение, обучение. 2014; 1 (3): 95-106.
12. Котик И.Е. Клинико-рентгенологические особенности респираторного дистресс-синдрома у глубоко недоношенных детей. Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 2013: 24.
13. Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., и др. Клинико-эпидемиологические особенности и профилактика нозокомиального бронхоолита РСВ -этиологии у детей групп риска тяжелого течения. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96 (1): 50-57.
14. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. Под общ. ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. 3-е изд. М.: ПедиатрЪ, 2017: 320.
15. Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 848.
16. Неонатология: в 2 т. Т. 2. Под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннингама, Ф.Г. Эяля; пер. с англ. под ред. Д.Н. Дегтярева. М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2015: 67-71.
17. Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции:

- почему это важно с эпидемиологической и клинической точки зрения. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017; 2: 34-49.
18. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Назарова Т.И., и др. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98 (1): 186-192.
 19. Оказание стационарной помощи детям: руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний в условиях ограниченных ресурсов. Женева; Всемирная организация здравоохранения, 2006: 378.
 20. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М.: 2015: 164. <http://demoscope.ru/weekly/2016/0671/biblio05.php> (дата обращения 25.05.2016).
 21. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Под ред. Б.Р. Гельфанда. М.: Медицинское информационное агентство, 2017: 408.
 22. Сотникова К.А., Панов Н.А. Пневмонии и пневмопатии новорожденных детей. М.: Медицина, 1975: 216.
 23. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика-2020. М.: ПедиатрЪ, 2020:384.
 24. Фомичев М.В., Мельне И.О. Новорожденные: терапия тяжелых инфекций. М.: Логосфера, 2016: 111-120.
 25. Хазанов А.И. Клиническая неонатология. СПб.: Гиппократ, 2009: 365-377.
 26. Хувен Т.А., Полин Р.А. Пневмония. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017; 4 (18): 133-148.
 27. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. СПб.: Элби Спб., 2002: 352.
 28. Шабалов Н.П. *Неонатология: учеб. пособие. В 2 т. 6-е изд.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 1: 646-658.
 29. Agrons G. A., Courtney S. E., Stocker J. T., Markowitz R. I. *From the Archives of the AFIP. Lung Disease in Premature Neonates: Radiologic-Pathologic correlation.* *RadioGraphics* 2005; 25:1047-1073.

30. Apisarnthanarak A., Holzmann-Pazgal G., Hamvas A., et al. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes. *Pediatrics* 2003 Dec;112(6 Pt 1):1283e9.
31. Aslam M., Rosenkrantz T., Abdul-Latif M., Faix R.G. Congenital pneumonia. <https://emedicine.medscape.com/article/978865-overview> Updated: Mar 01, 2016 (дата обращения 25.11.2018)
32. Barnett E., Klein J. Bacterial infections of the respiratory tract. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Wilson C., Nizet V., Maldonado Y., Remington J., Klein J. (eds.). 8 th ed. 2015.
33. Bhatti M., Chu A., Hageman J.R., et al. Future directions in the evaluation and management of neonatal sepsis. *Neoreviews*. 2012; 13: e103.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumonia (ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated pneumonia [PNEU]) event. CDC website. 2016.
35. Cernada M., Aguar M., Brugada M., et al. Ventilator-associated pneumonia in newborn infants diagnosed with an invasive bronchoalveolar lavage technique: a prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(1): 55-61.
36. Cocoros N.M., Kleinman K., Priebe G.P., et al. Ventilator-Associated Events in Neonates and Children--A New Paradigm. *Crit Care Med*. 2016; 44(1): 14-22.
37. Cocoros N.M., Priebe G.P., Logan L.K., et al. A Pediatric Approach to Ventilator-Associated Events Surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017; 38(3): 327-333.
38. Craven V., Fenton P., Everard M.L. Hospital-acquired pneumoniae. *Paediatric Respiratory Medicine*. ERS handbook. Ed. by E. Eber, F. Midulla. – ERS, 2013: 242-247.
39. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F211–F219.
40. Esposito S., Patria M.F., Tagliabue C. CAP in children. *European respiratory monograph* 63. Ed. by J. Chalmers, M. Pletz, S. Aliberty. 2014: 130-139.
41. Goldstein B., Giroir B., Randolph A., International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(1): 2-8.

42. Han J., Liu Y. Han J. *Effect of ventilator circuit changes on ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Respir Care. 2010; 55(4): 467-74.*
43. Hutton EK, Thorpe J. *Consequences of meconium stained amniotic fluid: what does the evidence tell us? Early Hum Dev 2014; 90(7): 333e9.*
44. Ingle G., Malhotra C. *Integrated management of neonatal and childhood illness:an overview. Indian J Community Med 2007; 32(2): 108.*
45. Klompas M., Branson R., Eichenwald E.C., et al. *Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014; 35(8): 915-36.*
46. Mathur N.B., Garg K., Kumar S. *Respiratory distress in neonates with special reference to pneumonia. Indian Pediatr 2002; 39: 529-37.*
47. Misra S., Bhakoo O.N., Ayyagiri A., Katariya S. *Clinical and bacteriological profile of neonatal pneumonia. Indian J Med Res 1991; 93: 366-70.*
48. Nissen M.D. *Congenital and neonatal pneumonia. Pediatrics Resp. Reviews 2007; 8:195-203*
49. Pass M.A., Gray B.M., Khare S., Dillon H.C. *Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. J Pediatr 1979; 95(3): 437e43*
50. Polin R.A., Denson S., Brady M.T.; *Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. Pediatrics. 2012; 129(4): e1104-9.*
51. Sert A., Yazar A., Odabas D., Bilgin H. *An unusual cause of fever in a neonate: Influenza A (H1N1) virus pneumonia. Pediatr Pulmonol 2010; 45:734-736.*
52. Shakunthala S.K.V., Rao G.M., Urmila S. *Diagnostic lung puncture aspiration in acute pneumonia of newborn. Indian Pediatr 1978; 15: 39-44.*
53. Singh-Naz N., Yuan T.-M., Chen L.-H., et al. *Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. J Perinat Med 2007; 35(4): 334e8.*
54. Singhi S., Singhi P.D. *Clinical signs in neonatal pneumonia. Lancet 1990; 336: 1072-3.*

55. Spagnolo P., Bush A. Interstitial lung disease in children younger than 2 years. *Pediatrics*. 2016; 137: e20152725
56. Swischuk L.E. *Imaging of the newborn, infant and young child*. 3rd edition. Baltimore: William and Wilkins, 1989: 59-65
57. Vergnanao S., Butteryb J., Calesa B., et al. Neonatal infections: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data *Vaccine* 2016; 34(49): 6038e46.
58. Warren J.B., Anderson J.M. Newborn respiratory disorders. *Pediatr. Rev.* 2010; 31(12): 487–95.
59. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al.; European Respiratory Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 2005; 26(6): 1138-80.
60. Young C., Xie C., Owens C.M. Paediatric multi-detector row chest CT: what you really need to know. *Insights Imaging*. 2012; 3(3): 229-46.

Глава 3 Острый бронхиолит

Определение и эпидемиология

Острый бронхиолит – это самолимитирующееся воспалительное заболевание бронхиол у детей первых двух лет жизни (чаще у детей первых 6 месяцев) с развитием бронхиальной обструкции, диагностируемое клинически на основании выявления при аускультации легких свистящего дыхания, рассеянных свистящих хрипов или диффузной крепитации. Понятие «острый бронхиолит» применяется в отношении первого эпизода остро развившегося бронхообструктивного синдрома, вызванного вирусной инфекцией, преимущественно у детей первых лет жизни.

У детей грудного возраста острый бронхиолит является наиболее частым инфекционным заболеванием нижних дыхательных путей. Ежегодно в мире регистрируется около 150 млн случаев бронхиолита, 7-13% из которых требуют наблюдения в стационаре. Согласно отечественным данным заболеваемость бронхиолитом составляет 114-137 на 1000 детей. Максимальная заболеваемость отмечается в возрасте от 2 до 8 месяцев жизни. У новорожденных детей бронхиолит развивается довольно редко за счет особенностей врожденного иммунитета к респираторным вирусным инфекциям, в том числе за счет высокого титра трансплацентарно переданных специфических материнских антител. Исключением являются недоношенные дети, которые получили меньшее количество IgG от матери. Мальчики болеют бронхиолитом в 1,25 раза чаще, чем девочки. Смертность также выше среди пациентов мужского пола (в 1,5 раза). Заболеваемость бронхиолитом зависит от климата и носит сезонный характер: в странах с умеренным климатом пик заболеваемости приходится на зиму, а в странах с более теплым климатом – на сезон дождей. В России этот период длится с ноября по апрель.

Этиология и факторы риска

У детей грудного и раннего возраста острый бронхиолит – основная форма бронхита, что связано с меньшим диаметром бронхов и богатой васкуляризацией слизистой оболочки бронхов. Основными этиологическими факторами острого бронхиолита являются респираторные вирусы, чаще РСВ. Частота его выявления у детей с бронхиолитом достигает 75%. Среди других вирусных

массой тела при рождении менее 1500 грамм, связано с инфицированием риновирусом.

Факторами риска развития острого бронхолитита и его тяжелого течения являются следующие:

- мужской пол;
- недоношенность и малая масса тела при рождении (менее 2500 грамм);
- рождение путем кесарева сечения;
- возраст менее 3-6 месяцев и масса тела менее 5 кг;
- фетальный алкогольный синдром;
- врожденная пневмония, синдром аспирации мекония и ИВЛ в неонатальном периоде;
- низкий социально-экономический уровень жизни и недостаточная образованность лиц, ухаживающих за ребенком;
- скученность (стесненные условия проживания);
- наличие в семье старших братьев и сестер, особенно посещающих детские коллективы;
- пассивное курение и загрязнение окружающей среды;
- БЛД, муковисцидоз, пороки развития дыхательных путей;
- тяжелые врожденные и перинатальные поражения ЦНС, синдром Дауна, нервно-мышечные заболевания;
- аспирация пищи, в том числе связанная с ГЭР;
- ВПС с застойной сердечной недостаточностью и/или легочной гипертензией;
- врожденные или приобретенные иммунодефициты.

Патогенез и патоморфология

Острый бронхолитит – вариант течения обструктивного бронхита, при котором поражаются малые дыхательные пути (мелкие бронхи и бронхиолы). Малые дыхательные пути включают междольковые, внутри-, субсегментарные бронхи и бронхиолы (терминальные и респираторные). Диаметр бронхиол даже у взрослых составляет менее 1 мм, в их стенке отсутствуют хрящевые пластинки и слизистые железы. По мере уменьшения диаметра бронхиол эпителий истончается, уменьшается иммунологическая защита (синтез IgG начинает превалировать над синтезом IgA). В мелких бронхах постепенно нарастает количество мышечных волокон, защита от повреждения осуществляется за счет бронхоспазма, при этом эвакуация секрета затруднена, а слизистая оболочка богато васкуляризирована. В терминальных бронхиолах отсутствует плотная фиброзная

оболочка, и воспаление легко переходит в перибронхиальную ткань. Конечные бронхиолы появляются, начиная с 16 генерации бронхиального дерева. В то же время в верхних отделах легких бронхиолы появляются уже с 6-8-й генерации.

Согласно морфологической классификации инфекционный бронхиолит относится к первичным острым клеточным некротическим бронхиолитам. Морфологические изменения при остром бронхиолите характеризуются некрозом эпителия бронхов, вызванным вирусом, гиперсекрецией слизи и изменением реологических свойств бронхиального секрета, утолщением слизистой оболочки бронхов в результате воспалительного отека, нейтрофильной и лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрации. Данные изменения приводят к образованию слизистых пробок, вызывающих обструкцию бронхиол, что обуславливает перераздувание или спадение дистального отдела легочной ткани. Развивающееся вздутие легких усиливает обструкцию бронхов из-за сдавления воздухоносных путей. Даже незначительное утолщение стенки бронхиол снижает воздушный поток, поскольку сопротивление дыхательных путей обратно пропорционально четвертой степени ее радиуса. Доказано, что сопротивление бронхиол увеличивается как при вдохе, так и на выдохе, но поскольку диаметр бронхиол меньше именно на выдохе, результат бронхиальной обструкции проявляется перерастяжением легких (эффект «воздушной ловушки»). В ряде случаев развивается ателектаз. Выше указанные патологические процессы нарушают нормальный газообмен в легких. Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений способствует быстрому развитию гипоксемии, при тяжелом течении заболевания также развивается гиперкапния.

Кроме прямого цитопатического действия, РСВ обуславливает девиацию иммунного ответа в сторону Т-хелперов 2-го типа с активацией эозинофилов в очаге воспаления и продукцией специфических анти-РСВ-антител класса IgE. Это лежит в основе развития после перенесенного РСВ-бронхиолита рецидивов свистящего дыхания, а также атопических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма) даже у детей, не имеющих семейной предрасположенности к атопии.

Клиническая картина

Заболевание обычно развивается на 3-5-й день от начала острой инфекции верхних дыхательных путей. Клиническая

картина острого бронхиолита складывается из нереспираторных и респираторных симптомов. Нереспираторная симптоматика включает в обычных случаях недлительное повышение температуры до субфебрильных цифр, хотя бронхиолиты аденовирусной, энтеровирусной этиологии сопровождаются длительным фебрилитетом. Отмечают раздражительность, сонливость, отказ от еды. Возможны развитие катарального отита, тахикардия, гепато- и спленомегалия, а также так называемая «ложная гепатомегалия» из-за смещения печени эмфизематозно вздутыми легкими, установить истинные размеры печени в этих случаях помогает перкуторное определение ее границ, а не пальпация.

Респираторные симптомы включают внезапно появляющееся свистящее дыхание, одышку, насморк и кашель, тахипноэ, цианоз, апноэ. Признаки бронхиальной обструкции могут появиться как в первый день, так и через 2 – 4 дня от начала заболевания. Характерны тахипноэ (в тяжелых случаях ЧДД достигает 90 в минуту), экспираторная или смешанная одышка с участием вспомогательной мускулатуры, вздутие грудной клетки, влажный или приступообразный спастический кашель. У части детей кашель носит коклюшеподобный характер (приступообразный без реприз). Над легкими определяется коробочный оттенок звука, отмечается уменьшение границ относительной сердечной тупости (за счет эмфиземы легких). При аускультации выявляются крепитация как результат слипания и разлипания бронхиол, рассеянные влажные мелкопузырчатые и сухие свистящие хрипы. Наряду с этим, часто отмечается диффузное ослабление дыхания, что отражает нарушение проведения дыхания. У некоторых детей может произойти остановка дыхания центрального генеза (как правило, в начале заболевания, еще до того, как манифестируют симптомы поражения нижних дыхательных путей). Частота возникновения эпизодов апноэ обратно пропорциональна постконцептуальному и постнатальному возрасту. Наиболее подвержены апноэ новорожденные дети, в особенности недоношенные, у недоношенных апноэ встречается с частотой 25-40%. Чаще всего эпизоды апноэ наблюдаются при РСВ-бронхиолите, но также встречаются при бронхиолитах, вызванных другими вирусами. В группу наивысшего риска входят младенцы с постконцептуальным возрастом (ПКВ) менее 44-48 недель.

К признакам тяжелого течения бронхиолита относятся снижение аппетита (усваивается менее 50% питания от обычного потребления за 24 часа), вялость, эпизоды апноэ, ЧДД более 70 в минуту, цианоз. О тяжелой дыхательной недостаточности свидетельствуют цианоз, вздутие грудной клетки, тахипноэ, одышка экспираторного или реже смешанного характера с втяжением межреберий, раздуванием крыльев носа.

Диагностика

Диагноз «острый бронхиолит» клинический, диагностическими критериями острого бронхиолита у детей являются: возраст до двух лет, субфебрильная или нормальная температура, апноэ (типично для недоношенных детей), ринит/назофарингит, сухой кашель, свистящее дыхание, снижение толерантности к энтеральному питанию, тахипноэ, одышка, «вздутие» или бочкообразная форма грудной клетки, снижение эластичности грудной клетки при пальпации, коробочный перкуторный звук, крепитация, свистящие, влажные мелкопузырчатые диффузные хрипы.

Лабораторные и инструментальные исследования имеют второстепенное значение при диагностике бронхиолита. В типичных случаях для подтверждения диагноза бронхиолита не требуется проведения каких-либо лабораторных или инструментальных исследований. Рутинное их использование при наличии классических симптомов может приводить к назначению лишних медикаментозных средств. Дополнительные исследования могут потребоваться в случаях, если симптомы бронхиолита сопровождаются лихорадкой; отсутствуют катаральные явления в носоглотке; у ребенка тяжелое общее состояние.

Данные гемограммы при остром бронхиолите типичны для вирусной инфекции. Они характеризуются лейкопенией, нейтропенией, лимфоцитозом, хотя в первые 1-2 дня возможны нейтрофильный лейкоцитоз, иногда со сдвигом лейкоцитарной формулы крови влево, моноцитоз. В целом, общий клинический анализ крови малоинформативен. Даже при отсутствии бактериальной инфекции у части детей может определяться лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$, а у детей первых двух месяцев жизни $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ (у каждого 6-го ребенка) и нейтрофилез. Рутинное проведение клинического анализа крови в динамике, дополнительное исследование биохимического профиля и определение СРБ детям с типичными симптомами бронхиолита не показано.

Обследование на сепсис (посевы крови, мочи, СРБ и/или ПКТ в сыворотке крови, рентгенография грудной клетки, люмбальная пункция) проводится при сочетании высокой лихорадки со снижением SpO_2 ниже 92% и апноэ. В других ситуациях вероятность бактериемии у детей с бронхолитом крайне низка. Исключения составляют случаи внутрибольничной РСВ-инфекции, развитие бронхолита у детей с цианотическими ВПС или другими врожденными и перинатальными заболеваниями, требующими пребывания ребенка в ОРИТ. Бактериологическое исследование крови и мочи, как правило, не показано детям с типичными проявлениями острого бронхолита, данное исследование может быть обосновано у детей первых 2-х месяцев жизни при наличии у них фебрильной лихорадки для исключения инфекции мочевыводящих путей.

Всем детям с острым бронхолитом показано проведение пульсоксиметрии. Определение оксигенации крови с диагностической целью проводится по уровню SpO_2 при дыхании атмосферным воздухом, что позволяет наиболее точно оценить тяжесть бронхолита в начале заболевания. Показатель SpO_2 менее 95% указывает на тяжелое течение бронхолита. Маркерами дыхательной недостаточности II и III степени, при которой требуется назначение кислородотерапии и ИВЛ, являются показатели SpO_2 ниже 90% и 75%, соответственно.

Определение газового состава крови целесообразно при тяжелом течении заболевания (апноэ, тахипноэ, дыхательная недостаточность II-III степени, цианоз). Гипоксемия встречается часто и нередко более выражена, чем это ожидалось по клиническим признакам. Выраженная гипоксемия сопровождается гиперкапнией и ацидозом, но чаще $PaCO_2$ снижено (гипервентиляция). При легком течении заболевания изменений кислотно-основного состояния (КОС) крови не отмечается. При тяжелом течении заболевания, кроме исследования КОС, проводится определение уровня креатинина, мочевины, электролитов.

Независимо от этиологического фактора, острые бронхолиты имеют сходную клиническую картину. Вирусологическое и серологическое обследования больных бронхолитом не имеют существенного практического значения. Этиологическая расшифровка заболевания проводится с целью предотвращения

дальнейшего распространения вируса путем изоляции больных. Кроме того, подтверждение вирусной этиологии заболевания позволяет избежать необоснованного применения антибактериальных препаратов. Как правило, используются экспресс-методы диагностики: назофарингеальный мазок с последующим исследованием с помощью иммуноферментного анализа или полимеразной цепной реакции.

Рентгенологическое исследование при остром бронхолите рутинно проводить не рекомендуется, так как изменения на рентгенограммах при бронхолите переменны и изменчивы, а вероятность обнаружения пневмонии или других неожиданных находок крайне низка, в особенности у детей с уровнем SpO_2 более 92%. Установлено, что детям с подозрением на ИНДП, которым проводилась рентгенография органов грудной клетки по расширенным показаниям, чаще назначались антибиотики, была выше частота госпитализации из дома, был дольше койко-день при сопоставимой тяжести состояния. Возможными показаниями для рентгенологического исследования органов грудной клетки при остром бронхолите являются симптомы, подозрительные на пневмонию (лихорадка выше $38^{\circ}C$ более 3 дней, инфекционный токсикоз, укорочение перкуторного звука, асимметрия хрипов при аускультации легких), сомнения в клиническом диагнозе, отсутствие положительной динамики на фоне стандартной терапии. С практической точки зрения оправданным проведение рентгенографического исследования может быть при тяжелом течении бронхолита, при ухудшении состояния на фоне лечения, при наличии хронической патологии сердца и легких, а также при подозрении на другие причины обструкции (врожденные пороки развития, муковисцидоз и т. д.).

Рентгенография легких у 10% грудных детей, госпитализированных с острым бронхолитом из дома, не выявляет изменений, но примерно у 50% имеются явные признаки эмфизематозного вздутия и повышения прозрачности легочных полей. Вздутие легких носит преходящий характер. Перибронхиальная инфильтрация наблюдается у 50-80% пациентов, инфильтративные изменения сегмента легкого – у 10-25%. Также могут определяться рассеянные очаговоподобные тени, ателектазы (у 20-30% больных), которые имитируют пневмонию. Ателектазы могут сохраняться в течение нескольких

дней и даже недель – пока не восстановится респираторный эпителий (9–15 дней). Ателектазы характеризуются самопроизвольным расправлением. Плевральный выпот встречается крайне редко. Другие находки могут включать утолщение стенок бронхов, уплощение куполов диафрагмы, увеличение переднезаднего размера грудной клетки на рентгенограмме в боковой проекции. Затемнения на рентгенограмме у пациентов с бронхиолитом могут быть ошибочно расценены как пневмоническая инфильтрация и стать причиной необоснованного назначения антибиотиков.

При КТ выявляют центролобулярные узелки и мелкие разветвленные затемнения (картина «деревя в почках»). Показанием для проведения КТ-исследования может быть только подозрение на развитие облитерирующего бронхиолита.

Лечение

Маршрутизация пациентов

Большинство ранее здоровых детей переносят бронхиолит в легкой и средней тяжести форме и могут получать лечение амбулаторно. Полагают, что в большинстве случаев через 48–72 часа от начала заболевания происходит спонтанное выздоровление и отпадает необходимость в госпитализации, а средняя продолжительность госпитализации, если она происходит, составляет 4–7 дней.

При определении показаний к госпитализации следует обращать внимание на возраст пациента, наличие факторов риска тяжелого течения бронхиолита, способность получать оральную регидратацию, социальные и бытовые условия. Основная цель лечения госпитализированных пациентов – применение увлажненного кислорода для достижения стабильного уровня SpO_2 не менее 92%.

Показания для госпитализации детей с острым бронхиолитом:

- апноэ или цианоз;
- дыхательная недостаточность ($SpO_2 < 92\%$ при дыхании воздухом, ЧДД выше 60 в минуту, втяжение грудной клетки, «кряхтящее» дыхание, раздувание крыльев носа);
- дегидратация, затруднение кормления (снижение потребления жидкости до 50–75% от обычного объема или отсутствие мочеиспусканий в течение 12 часов);
- общее тяжелое состояние (симптомы выраженной интоксикации, ребенок не реагирует на обычные стимулы, просыпается только после длительной стимуляции);

- кислородзависимые на дому пациенты, например, с БЛД;
- неэффективность терапии, проводимой в домашних условиях, или невозможность ее проведения (по социальным показаниям);
- тяжелые сопутствующие заболевания (БЛД, муковисцидоз, гемодинамически значимые ВПС, кардиты, иммунодефицит, хронический ГЭР с аспирацией, синдром Дауна, невромышечные заболевания).

Дети с острым бронхиолитом должны госпитализироваться в отдельный бокс.

Показания для перевода в ОРИТ:

- рецидивирующее апноэ (зафиксированные врачом или описанные ухаживающими лицами);
- тяжелая дыхательная недостаточность (ЧДД более 70 вдохов в минуту, экспираторное хрюканье, значительное западение грудной клетки, выраженное утомление дыхательной мускулатуры, центральный цианоз);
- невозможность поддержания SpO_2 выше 92% на фоне оксигенотерапии.

Критерии выписки из стационара после перенесенного острого бронхиолита:

- стабильная SpO_2 92-94% при дыхании комнатным воздухом;
 - адекватное питание (возможность перорального приема пищи и жидкости не менее 75% от обычной дневной потребности).
- Больной может быть выписан с остаточными проявлениями (ририт, хрипы) во избежание госпитальной суперинфекции.

Нутритивная поддержка и респираторная терапия

У многих детей с бронхиолитом имеется легкое или умеренное обезвоживание *в результате тахипноэ и анорексии*, поэтому им рекомендуется осторожно вводить жидкость, количество которой больше физиологической потребности в зависимости от степени дегидратации. Если сосание затруднено из-за одышки, а также в связи с риском аспирации, оправдано введение жидкости через зонд или парентерально. При невозможности выпаивания, а также при эксикозе II-III степени проводится парентеральная регидратация глюкозо-солевыми растворами в объеме не более 20 мл/кг/сут, учитывая риск развития отека легких и синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона. Больной ребенок чувствует себя наиболее комфортно в положении полулежа (при этом головной конец кровати приподнимают на 10-30°) со слегка запрокинутой назад головой.

Нутритивная поддержка является важной составляющей комплекса лечебных мероприятий при бронхолите. Неадекватное питание ребенка с бронхолитом может приводить к значимому удлинению пребывания в стационаре. Принципиально важным является максимально раннее начало питания ребенка с бронхолитом, показано, что задержка адекватного обеспечения калоража в первые двое суток после госпитализации приводит к увеличению сроков пребывания ребенка в стационаре.

В патогенезе возможных нарушений нутритивного статуса у ребенка с бронхолитом играют роль различные факторы:

1) системный воспалительный ответ, сопровождающийся снижением аппетита, что становится проблемой в условиях, когда необходимо обеспечить поступление с пищей достаточного количества белка для поддержания адекватной работы иммунной системы, в частности, большое значение имеет адекватное содержание в рационе триптофана – незаменимой аминокислоты, активно используемой Т-лимфоцитами эффекторами для успешного иммунного ответа;

2) усиленная работа дыхательной мускулатуры, также требующая поступления с пищей адекватного количества белков с высокой биологической ценностью (сывороточные белки);

3) избыточные перспирационные потери жидкости, связанные с одышкой;

4) затруднение сосания, связанное с одышкой и в некоторых случаях гипоксемией;

5) ограничения, связанные с необходимостью проведения кислородотерапии.

С точки зрения выбора субстрата для вскармливания ребенка первых месяцев жизни с бронхолитом приоритет, безусловно, отдается грудному молоку, которое в этих условиях становится не только питанием, но и важным компонентом успешного лечения. Белковый компонент грудного молока как минимум на 70% представлен сывороточными белками, богатыми незаменимыми аминокислотами, а наличие в нем целого комплекса иммунологически активных компонентов (Ig, олигосахариды грудного молока, иммунокомпетентные клетки, пептиды с антимикробной активностью) вносит существенный вклад в адекватность иммунного ответа. В зависимости от тяжести состояния кормить ребенка грудным молоком можно как непосредственно из груди матери, так и сцеженным грудным

молоком, при этом разовый объем питания и частота кормлений в сутки могут варьировать. Необходим ежедневный мониторинг динамики антропометрических показателей, позволяющих оценить адекватность питания пациента.

Детям на искусственном вскармливании в большинстве случаев достаточно смесей со стандартной концентрацией нутриентов, однако важными представляются детали их состава. С точки зрения белкового компонента предпочтительны смеси на основе частично-гидролизированных сывороточных белков: с одной стороны, это обусловлено их высокой биологической ценностью, а с другой – частичный гидролиз улучшает доступность аминокислот из смеси. Важным является наличие в продукте для вскармливания ребенка компонентов с позитивным иммуномодулирующим и защитным действием. Несмотря на то, что воспроизвести все иммунные эффекты грудного молока невозможно, современные технологии позволяют, например, включать в состав смесей точные структурные копии олигосахаридов грудного молока. В контексте лечения ребенка с бронхиолитом особую значимость приобретает продемонстрированная *in vitro* способность некоторых олигосахаридов грудного молока (2-фукозиллактоза и лакто-N-неотетраоза) оказывать ингибирующее влияние на репликацию РСВ. Примером детской молочной смеси, объединяющей в своем составе многие преимущества, значимые в нутритивной поддержке больного ребенка, является смесь NAN[®] SUPREME (Nestle, Германия). Частично гидролизированные сывороточные белки, пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, а также комплекс из двух олигосахаридов, идентичным соответствующим олигосахаридам грудного молока (2-фукозиллактоза и лакто-N-неотетраоза), делают эту смесь продуктом выбора в питании детей первого года с бронхиолитом, находящимся на искусственном вскармливании.

Базисная терапия бронхиолита заключается в обеспечении достаточной оксигенации пациента. Оксигенотерапия проводится при показателях SpO₂ ниже 92-94%. В зависимости от степени тяжести больного назначаются ингаляции увлажненным 30-40% кислородом, CPAP-терапия, проведение ИВЛ. Госпитализированных детей помещают в палату, обеспеченную подачей увлажненного и охлажденного кислорода, для ликвидации одышки и цианоза.

Кислородотерапия не обязательно должна становиться препятствием для энтерального питания ребенка, больного

бронхиолитом. Способ подачи кислорода играет значительную роль. В настоящее время рекомендуется применение назальных канюль с высокопоточной подачей кислорода вместо кислородной маски, так как это позволяет сохранить энтеральное питание, в том числе, при необходимости, через зонд. Любой вид энтерального питания ребенка, особенно *per os*, на фоне высокопоточной подачи кислорода через назальные канюли ассоциирован с более ранними сроками выписки ребенка из стационара, в сравнении с детьми без нутритивной поддержки, но при таком же способе кислородотерапии. При этом риск аспирационных осложнений при назначении энтерального питания на фоне кислородотерапии с использованием назальных канюль признается незначительным.

Показания к СРАР/ИВЛ:

- ослабление дыхательного шума на вдохе;
- периферический цианоз, его сохранение при дыхании 40% кислородом;
- снижение PaO_2 менее 55-60 мм рт. ст. или увеличение $PaCO_2$ более 55 мм рт. ст. (гиповентиляция);
- потребность в оксигенотерапии с $FiO_2 > 0,5$;
- повторные апноэ;
- снижение болевой реакции, нарушение сознания;
- истощение.

Медикаментозная терапия

Эффективность применения бронходилататоров у детей с острым бронхиолитом не доказана. У детей при бронхиолите не рекомендуется использовать адреналин, β_2 -агонисты короткого действия и М-холинолитики. Ингаляционная терапия ими не влияет на длительность бронхиолита, не уменьшает частоту и продолжительность госпитализаций, а также не оказывает клинически значимого влияния на величину SpO_2 . Это связано с тем, что основу нарушения легочной вентиляции при бронхиолите составляют не бронхоспазм и отек слизистой оболочки, как при бронхиальной астме, а механическая закупорка просвета бронхиол эпителиальными клетками и слизистыми пробками. Представляется, что в небольшой группе грудных детей достигается хороший эффект, в то время как у большого количества ответ на такое лечение минимальный или вообще отсутствует. В настоящее время невозможно предсказать их эффективность, поэтому рекомендуется пробное назначение

β_2 -агонистов (сальбутамол 0,15 мг/кг на прием 3-4 раза в день, в возрасте до 1 года – не более 1,25 мг на ингаляцию). Те дети, у которых отмечается эффект, являются кандидатами на дальнейшее лечение. При отсутствии клинического улучшения терапия должна быть прекращена. Однако, получение эффекта через 20 минут после ингаляции в виде роста SpO_2 , уменьшения ЧДД, выраженности одышки может рассматриваться в качестве основания для данной терапии. Ингаляционные бронхолитики используют через небулайзер 3-4 раза в день в разовой дозе – сальбутамол 0,15 мл/кг, максимально 2,5 мл, фенотерол 25 мкг/кг + ипратропия бромид 12,5 мкг/кг (комплексный препарат Беродуал 1 капля/кг/ингаляцию, но не более 10 капель). Перорального приема β_2 -агонистов следует избегать из-за неэффективности.

Гипертонический раствор хлорида натрия не рекомендуется использовать ингаляционно в связи с недоказанным эффектом, возможностью развития бронхоспазма. Нет разницы в использовании 0,9% или 3% растворов NaCl.

По состоянию на настоящий момент, в исследованиях, проведенных с позиций доказательной медицины, применение гормональной терапии (системные ГКС, (ингаляционные глюкокортикостероиды – ИГКС)) при остром бронхолите не оправдано. Возможными показаниями для назначения системных стероидов при остром бронхолите являются подозрение на развитие облитерирующего бронхолита (прогрессирующее нарастание дыхательной недостаточности, персистенция симптомов более 4-6 недель, иногда повторный эпизод бронхиальной обструкции после «светлого» промежутка), развитие острой надпочечниковой недостаточности.

Обязательная процедура при бронхолите – туалет носа с использованием солевых растворов, деконгестантов и отсасыванием слизи. Отсасывание слизи из носа улучшает носовое дыхание, тем самым уменьшая степень дыхательного усилия. Постоянно отсасывать слизь не рекомендуется. Эту процедуру следует проводить лишь при наличии явных признаков скопления секрета в верхних дыхательных путях. Детям с апноэ санация верхних дыхательных путей рекомендуется даже в отсутствие явных признаков накопления слизи в носо- и ротоглотке. Необходимо помнить о возможности развития апноэ при закапывании в нос у новорожденных, для введения лекарственных препаратов им интраназально необходимо использовать турунды.

Риск апноэ у недоношенных детей при РСВ-инфекции повышен до 44–48 недель ПКВ, что может обуславливать включение в терапию метилксантинов (кофеин, теофиллин) при бронхиолите.

Пациентам с бронхиолитом противопоказано назначать отхаркивающие средства, муколитики (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин, дезоксирибонуклеаза и др.), антигистаминные препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, диуретики ввиду их неэффективности и даже возможности ухудшения состояния больных. Основные подходы к лечению острого бронхиолита у детей с позиций доказательной медицины, представленные в отечественных рекомендациях, приведены в табл. 3.2.

Таблица 3.2
Рекомендации по терапии острого бронхиолита
[по Баранову А.А., и др., 2019]

Вмешательство	Рекомендовано (да/нет)
Антибиотики	Нет, за исключением ситуаций, когда имеется сопутствующая бактериальная инфекция либо серьезные подозрения на нее
Противовирусная терапия	Не проводится
Гидратация	Да, оральная. В случае невозможности проведения оральной гидратации следует вводить жидкость через назогастральный зонд или внутривенно
Увлажненный кислород	Да, при SpO ₂ ≤ 92-94%
β ₂ -агонисты короткого действия через небулайзер	Рутинно нет. Ингаляционная терапия может быть продолжена при получении эффекта через 20 минут (рост SpO ₂ , уменьшение ЧДД на 10-15 в 1 минуту, снижение интенсивности свистящих хрипов, уменьшение втяжений межреберий), облегчение дыхания
3% раствор NaCl в виде ингаляции	Нет
Ингаляционные глюкокортикостероиды	Нет, исключение – пациенты с БЛД
Системные глюкокортикостероиды	Нет, возможные показания: острая надпочечниковая недостаточность, подозрение на развитие облитерирующего бронхиолита
Вибрационный и/или перкуссионный массаж	Нет

Профилактика

Оптимальным считается поддержание грудного вскармливания на протяжении не менее 6 месяцев, так как одним из проактивных факторов против РСВ-инфекции является грудное молоко, содержащее IgG, IgA, интерферон- α , олигосахариды и ряд других защитных факторов. Доказано снижение частоты и тяжести бронхоолита, в том числе РСВ-этиологии, у детей, находящихся на грудном вскармливании или получающих смесь, обогащенную двумя олигосахаридами грудного молока NAN® SUPREME (Nestle, Германия), по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. Было продемонстрировано, что применение смеси NAN® SUPREME (Nestle, Германия) в первые 12 месяцев жизни приводило к улучшению состава кишечной микробиоты, улучшению показателей иммунного гомеостаза в кишечнике, статистически значимому снижению частоты бронхитов (на 70%, $p \leq 0,01$), ИНДП (на 55%, $p \leq 0,05$), применения антибиотиков (на 53%, $p \leq 0,05$), в первые 4 месяца – к статистически значимому снижению частоты назначения жаропонижающих препаратов (на 56%, $p \leq 0,05$).

В больницах профилактические мероприятия, главным образом, должны быть направлены на предотвращение внутрибольничного заражения и распространения инфекции. Лучшими способами профилактики внутрибольничной РСВ-инфекции являются ношение масок и частое мытье рук, причем дезинфекция рук должна производиться до и после контакта с пациентом, предметами в непосредственной близости от него, а также после снятия перчаток. Предпочтение отдается обеззараживающим средствам на основе спирта.

Эффективной и безопасной вакцины против РСВ в настоящее время нет. Препаратом выбора для пассивной иммунопрофилактики у детей из групп риска является паливизумаб (торговое название Синагис). Препарат содержит гуманизированные моноклональные антитела IgG1, воздействующие на белок слияния F РСВ. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышиных (5%) аминокислотных последовательностей. Не являясь человеческим иммуноглобулином, паливизумаб не несет риска заражения другими инфекциями. В РФ в официальной инструкции к препарату указаны следующие показания: дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2 лет, которым требо-

валось лечение по поводу БЛД в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми ВПС. Паливизумаб вводится внутримышечно в переднюю поверхность бедра ежемесячно из расчета 15 мг/кг с интервалом 30±5 дней в течение 5 месяцев (во время сезона повышенной заболеваемости РСВ-инфекцией) с учетом региональных данных об эпидемиологии – с октября-декабря до марта-мая. Преимущества более длительного применения препарата не установлены. Предпочтительно, чтобы первая инъекция была проведена до начала подъема заболеваемости, в период иммунизации на стационарном этапе – за 3–5 дней до выписки. Детям, которые были инфицированы РСВ во время применения паливизумаба, рекомендуется продолжить его применение ежемесячно в течение всего подъема заболеваемости, чтобы снизить риск реинфекции. Возможно использование паливизумаба при нозокомиальных вспышках РСВ-инфекции (введение контактным).

Прогноз

В типичных случаях жалобы и симптомы достигают максимальной выраженности на 3-5-й день болезни, затем начинают ослабевать. Общая продолжительность острого бронхиолита обычно составляет 10-14 дней, хотя у некоторых грудных детей встречается пролонгированное течение (у новорожденных, недоношенных детей с/без БЛД до 21-35 дней). У недоношенных детей с/без БЛД, переносящих РСВ-бронхиолит, частота госпитализации в ОРИТ достигает 27-50%, от 17 до 100% больных нуждаются в проведении ИВЛ. Летальность от бронхиолита составляет от 0,2 до 7%. Летальные исходы от РСВ-инфекции у здоровых детей не регистрируются, у детей групп риска (недоношенные дети, дети с БЛД, ВПС, синдромом Дауна) летальность составляет от 1 до 3%, наиболее высокие показатели отмечаются у иммунокомпрометированных пациентов – до 70%.

Тяжелые осложнения и резидуальные изменения при бронхиолите возникают редко. К тяжелым осложнениям бронхиолита относится постинфекционный облитерирующий бронхиолит, подозревать его необходимо при персистенции респираторных симптомов более 4-6 недель от начала заболевания. Кроме того, возможны повторные эпизоды бронхиальной обструкции. Перенесенный бронхиолит является фактором риска развития бронхиальной астмы у детей.

Список литературы

1. Баранов А.А., Иванов Д.О., Алямовская Г.А., и др. Паливизумаб: четыре сезона в России. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014; 7-8: 54-69.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., и др. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: федеральные клинические рекомендации. М.: ПедиатрЪ, 2016: 26.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., и др. Современные подходы к ведению детей с острым бронхиолитом. Педиатрическая фармакология. 2019; 16 (6): 339-348.
4. Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А., Ковалев И.А., Солдатова И.Г. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей с врожденными пороками сердца: актуальность проблемы и рекомендации по профилактике. Росс. вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 5: 101-108.
5. Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Дегтярева Е.А. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит у недоношенных детей и предикторы его тяжелого течения. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016; 2: 67-80.
6. Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., и др. Клинико-эпидемиологические особенности и профилактика нозокомиального бронхиолита РСВ -этиологии у детей групп риска тяжелого течения. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96 (1): 50-57.
7. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. Под ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. М.: ПедиатрЪ, 2017: 76-85.
8. Овсянников Д. Ю. Острый бронхиолит у детей. Вопросы практической педиатрии. 2010; 5 (2): 75-84.
9. Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: почему это важно с эпидемиологической и клинической точки зрения. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017; 2: 34-49.
10. Овсянников Д.Ю., Назарова Т.И., Кршеминская И.В., и др. Тяжелый риновирусный бронхиолит у недоношенного ребенка с бронхолегочной дисплазией. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96 (4): 207-211.

11. Петрайкина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., и др. Современные представления об облитерирующем бронхолите у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (2): 255-262.
12. Таточенко В.К. *Болезни органов дыхания у детей*. М.: ПедиатрЪ, 2012: 188-196.
13. American Academy of Pediatrics. *Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management and Prevention of Bronchiolitis*. *Pediatrics J*. 2014; 134: 1474-1502.
14. Duska-McEwen G., Senft A.P., Ruetschilling T.L., et al. *Human Milk Oligosaccharides Enhance Innate Immunity to Respiratory Syncytial Virus and Influenza in Vitro*. *Food and Nutrition Sciences*. 2014; 5: 1387-1398.
15. Halvorson E, Chandler N, Neibeg R, Ervin SE. *Association of NPO Status and Type of Nutritional Support on Weight and Length of Stay in Infants Hospitalized With Bronchiolitis*. *Hospital Pediatrics*. 2013; 3 (4): 366-370.
16. Miller E.K., Bugna J., Libster R., et al. *Human rhinoviruses in severe respiratory disease in very low birth weight infants*. *Pediatrics*. 2012; 129(1): e60-7.
17. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C. et al. *Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(4):624-631.
18. Ren W, Rajendran R, Zhao Y, et al. *Amino Acids As Mediators of Metabolic Cross Talk between Host and Pathogen*. *Front. Immunol*. 2018; 9: 319.
19. Shadman KA, Kelly MM, Edmonson MB et al. *Feeding during High-Flow Nasal Cannula for Bronchiolitis: Associations with Time to Discharge*. *Journal of Hospital Medicine*. 2019; 14: e43-e48.
20. Slain KN, Martinez-Schlurmann N, Shein SL, Stormorken A. *Nutrition and High-Flow Nasal Cannula Respiratory Support in Children With Bronchiolitis*. *Hospital Pediatrics*. 2017; 7(5): 256-262.
21. Tatsuo N, Junji S, Harumi K. *Breastfeeding reduces the severity of respiratory syncytial virus infection among young infants: a multi-center prospective study*. *Pediatr Int*. 2009; 51(6): 812-6.
22. Weisberger MC, Lye PS, Nugent M, et al. *Relationship Between Caloric Intake and Length of Hospital Stay for Infants With Bronchiolitis*. *Hospital Pediatrics*. 2013; 3 (1): 24-30.

Глава 4

Синдром аспирации мекония

Определение и эпидемиология

Синдром аспирации мекония (САМ) – развитие дыхательной недостаточности у новорожденных в результате поступления мекония в дыхательные пути в антенатальном и/или интранатальном периоде.

Меконий присутствует в амниотической жидкости у 3-20% доношенных новорожденных и у 48% рожденных после 42 недели гестации. При этом клинические признаки САМ развиваются только у 5-9% новорожденных, родившихся через мекониальные амниотические воды, из которых около 30-50% требуют интубации трахеи, проведения пролонгированной ИВЛ и терапии легочной гипертензии. У новорожденных с ГВ менее 34 недель частота случаев нахождения мекония в околоплодных водах составляет около 4-5%. Частота встречаемости САМ значимо выше в странах Юго-Восточной Азии, Африки, Океании и у коренного населения Австралии. Помимо этого, факторами риска развития САМ являются переносимость, курение матери, преэклампсия, осложненная внутриутробной гипоксией, прием лекарственных препаратов, длительный безводный период и хориоамнионит.

Этиология

Меконий – это содержимое кишечника плода, первородный кал. Слово меконий происходит от греческого «mekonion», что означает сок мака – опиум. Аристотель использовал это название по аналогии между присутствием мекония в амниотической жидкости и сонливостью или депрессией новорожденных, полагая, что эта субстанция поддерживает сон плода в матке. Хотя меконий присутствует в кишечнике плода к возрасту 10-16 недель гестации, пассаж мекония в околоплодные воды редко происходит до 34 недель и чаще встречается после 37 недель беременности, что связано с отсутствием перистальтической активности кишечника и тонической контрактурой анального сфинктера у плода на ранних сроках беременности. Частота пассажа мекония повышается при увеличении ГВ и связана с миелинизацией нервных волокон, повышением парасимпатического тонуса и увеличением концентрации мотилина (пептида, который стимулирует сокращение кишечной мускулатуры). Меконий из-за своей вязкости, тонуса сфинктера, низкой пери-

стальтики находится в кишечнике у плода до рождения, поэтому внутриутробное отхождение мекония чаще всего связано с гипоксией, при которой происходит спазм сосудов брыжейки, усиление перистальтики кишечника, расслабление анального сфинктера и выход мекония в околоплодные воды. Фетальная гипоксия стимулирует внутриутробные дыхательные движения, возникает дыхание типа «гаспинг», при котором удлиняется вдох и резко редуцируется выдох, что способствует внутриутробной аспирации мекония. К факторам, способствующим внутриутробному пассажу мекония и его аспирации, относятся экстрагенитальная патология и вредные привычки матери (гестоз, сердечно-сосудистая патология, хронические болезни легких, почек, сахарный диабет, табакокурение и наркомания), которые способны вызвать фетоплацентарную недостаточность, задержку внутриутробного роста и гипоксию плода. Кроме этого, риск САМ увеличивается при перенесенной беременности, аномалиях родовой деятельности, обвитии пуповины.

Патогенез и патоморфология

Меконий представляет собой вязкую субстанцию, состоящую из амниотической жидкости, холестерина, желчных кислот и солей, мукополисахаридов, панкреатических ферментов, смазки, лануго, слущенных клеток и других органических веществ. Ведущими механизмами патогенеза САМ являются следующие.

1. Обструкция дыхательных путей и нарушение транспорта газа к терминальным отделам респираторного тракта. Обструкция может быть полной и частичной. В первом случае формируется ателектаз и происходит нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений по типу легочного шунта с развитием тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточности. В случае частичной обструкции вероятно развитие синдрома «воздушных ловушек» вследствие экспираторного закрытия бронхиол с последующим динамическим перераздутием альвеол. При проведении эндотрахеальной ИВЛ развивается феномен auto-PEEP, который часто является причиной непреднамеренного увеличения давления в дыхательных путях и осложнений в виде синдромов утечки воздуха.

2. Невоспалительные процессы (апоптоз вследствие прямого повреждения эпителия дыхательных путей и альвеолоцитов; вторичная сурфактантная дисфункция, связанная с инактивацией

и нарушением синтеза сурфактанта; инактивация натриевых каналов с последующим нарушением реабсорбции фетальной легочной жидкости).

3. Воспалительный ответ (продукция биологически активных веществ – цитокинов, хемокинов, лейкотриенов и простагландинов, фосфолипазы А₂; активация системы комплемента; синтез свободных радикалов; повреждение эпителия и пропотевание жидкости и белка в интраальвеолярное пространство).

4. ПЛГН. Внутритрубная гипоксия, аспирация мекония, последующие нарушения газообмена и КОС (гипоксемия, гиперкарбия, ацидоз) повышают тонус сосудов легких, способствуют гипертрофии мышечного слоя легочных артерий, в результате чего поддерживается стойкий фетальный кровоток.

При пролонгированной аспирации мекония смазка кожи, ногти и пальцы младенца окрашены меконием. Легкие тяжелые и цианотичные, также могут быть окрашены в желто-зеленый цвет. Поверхность органа отечна, на поверхности органа и субплеврально обнаруживаются петехиальные геморрагии. Дыхательные пути заполнены жидкостью, которая содержит меконий и нередко кровь. Меконий часто обнаруживается также в пищеводе, желудке и верхней части кишечника. При микроскопии в терминальных дыхательных путях также обнаруживается меконий и амниотические чешуйки, которые могут сохраняться в течение нескольких недель после рождения. Интерстициальный отек, геморрагические изменения легочной паренхимы, гиалиновые мембраны характерны для гипоксических изменений в легком и обычно наблюдаются при САМ. Нередко обнаруживаются легочные инфаркты, содержащие меконий с гранулематозной реакцией вокруг, разрывы легких с эмболией сосудов меконием. В пре- и интраацинарных легочных артериях обнаруживают гипертрофию меди, наблюдается маскуляризация легочных сосудов до уровня альвеол. Если ребенок длительно находился на ИВЛ, гистологические изменения могут напоминать классическую форму БЛД. Меконий в околоплодных водах снижает их противовоспалительные свойства. Поэтому сочетание меконияльной аспирации и инфекционного поражения легких, например, стрептококковой инфекцией, может создать комбинированную морфологическую картину аспирации и инфекции, а дыхательные нарушения приобрести агрессивный характер течения.

Клиническая картина

Младенцы с САМ обычно рождаются на сроке беременности после 37-39 недель. При рождении после 40 недель имеют признаки переносности: длинные ногти, мацерацию кожных покровов, дистрофию пупочного канатика. При внутриутробной аспирации мекония ногти и кожные покровы могут быть окрашены в цвет от зеленого до желтого и коричневого. Обычно дети с САМ при рождении имеют низкие значения по шкале Апгар. Около половины младенцев нуждаются в ИВЛ в первые минуты после рождения, что может быть связано как с фактом тяжелой обструкции дыхательных путей, так и с вторичной дыхательной недостаточностью, возникшей в связи с острой гипоксией. Риск тяжелого течения САМ увеличивается при родах путем операции кесарева сечения, нарушении сердечного ритма плода, низких значениях оценки по шкале Апгар через 5 минут после рождения.

Клинические симптомы САМ включают цианоз, тахипноэ, шумное дыхание, раздувание крыльев носа, втяжение межреберных промежутков и подреберий, увеличение грудной клетки в переднезаднем размере. При аускультации выслушивается жесткое дыхание, которое может быть локально или диффузно ослабленным, распространенные влажные и сухие хрипы.

Синдром утечки воздуха является наиболее частым осложнением САМ. Возникновение пневмоторакса, пневмомедиастинума и пневмоперитонеума, объединяемых в синдром утечки воздуха, у младенцев с САМ наблюдается с частотой 15-20%, при использовании ИВЛ частота повышается до 50%. При возникновении пневмоторакса при аускультации дыхание на пораженной стороне резко ослаблено, отмечается резкое ухудшение состояния пациента за счет нарушения гемодинамики. При этом можно наблюдать асимметрию грудной клетки, нарушение экскурсии и вздутие живота. Пневмоторакс может быть двусторонним и напряженным. Интерстициальная эмфизема легких при аспирации мекония встречается редко и, как правило, является следствием длительного проведения ИВЛ с агрессивными параметрами (высокие MAP, дыхательный объем, FiO₂).

Другим тяжелым осложнением САМ является ПЛГН, которая развивается у 10-35% младенцев с данным видом аспира-

ции и считается одной из основных причин неблагоприятного исхода. Для тяжелой легочной гипертензии характерен распространенный цианоз, несмотря на респираторную поддержку, при аускультации сердца обычно выслушивается акцент второго тона и систолический функциональный шум трикуспидальной регургитации. Увеличение печени, которое определяется при пальпации живота, обычно связано с низким стоянием правого купола диафрагмы в связи с выраженной легочной гиперинфляцией (вздутием легких), а также с правожелудочковой сердечной недостаточностью.

Диагностика

Диагностическими критериями САМ считаются:

- наличие мекония в амниотической жидкости;
- респираторные нарушения, появившиеся в первые часы жизни;
- необходимость в респираторной поддержке (кислород, СРАР, ИВЛ);
- исключены другие причины дыхательной недостаточности.

Необходимо помнить, что наличие мекония в трахее – признак не достаточный и не необходимый для постановки диагноза САМ.

При диагностике САМ необходимо учитывать диагностические критерии перинатальной асфиксии. Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии и Американского колледжа акушеров-гинекологов (1993), следующие 4 обязательных признака должны подтверждать диагноз перинатальной асфиксии:

- смешанный или метаболический ацидоз (рН менее 7,0) в анализе крови, полученной из пупочной артерии сразу после рождения;
- оценка по шкале Апгар 0-3 балла в течение не менее чем 5 минут;
- неврологические проявления у новорожденного (судороги, кома, гипотония);
- доказанные дисфункции нескольких органов: кроме головного мозга, поражаются почки, сердце, легкие (САМ), печень, желудочно-кишечный тракт, кровь и кроветворение.

По G.M. Cleary и T.E. Wiswell (1998) степень тяжести САМ оценивается на основании потребности в респираторной поддержке сразу после рождения: при легкой аспирации требуется FiO_2

<0,4 в течение 48 часов; при умеренной тяжести – потребность в терапии $\text{FiO}_2 > 0,4$ более 48 часов, отсутствуют осложнения; при тяжелом течении болезни – необходимость в ИВЛ более 48 часов, САМ осложняется легочной гипертензией и синдромом утечки воздуха.

При подозрении на САМ новорожденным необходимы мониторинг гликемии, КОС и газов крови, артериального давления, уровня SpO_2 , основных электролитов, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография грудной клетки. В ряде случаев полезными инструментами мониторинга газового состава крови могут служить транскутанный анализ PaO_2 и PaCO_2 , а также капнометрия. В случаях тяжелого течения САМ, требующего проведения эндотрахеальной ИВЛ, массивной инотропной и вазопрессорной терапии и сопровождающегося тяжелыми нарушениями КОС, рекомендовано проведение парентерального питания до стабилизации показателей витальных функций.

Классическими рентгенологическими признаками САМ считается генерализованное повышение прозрачности легких в результате резкой гиперинфляции легочной ткани и распространенные неоднородные инфильтративные затенения (рис. 3). Различие механизмов, вовлеченных в патогенез болезни, приводит к широким вариациям рентгенологической картины: рентгенограмма с минимальными изменениями, распространенные субсегментарные ателектазы и дистелектазы, признаки интерстициального отека, плевральный выпот, пневмомедиастинум и пневмоторакс. Обычно разрешение рентгенологических изменений происходит медленнее, чем улучшение клинических симптомов. Рентгенологический метод является «золотым стандартом» в диагностике синдромов утечки воздуха. Однако в настоящее время с успехом используется ультразвуковая диагностика, как поражений, связанных непосредственно с САМ, так и его осложнений (пневмоторакс), что позволяет значительно снизить лучевую нагрузку.

В клиническом анализе крови часто присутствует лейкоцитоз, который может быть следствием влияния различных факторов: воспалительной реакции вследствие аспирации, стрессорной реакцией при перинатальной асфиксии, сопутствующей перинатальной инфекции. Тромбоцитопения нередко наблюдается у младенцев с ПЛГН и находящихся на ИВЛ.

Исследование КОС и газов крови выявляет гипоксемию и респираторный ацидоз. При легком течении САМ уровень PaCO_2 может быть ниже нормы вследствие гипервентиляции. При тяжелом течении болезни, возникновении синдрома утечки воздуха уровень PaCO_2 повышается. Стойкая гипоксемия сопровождается гиперлактатемией и смешанным ацидозом, преимущественно за счет метаболического компонента.

ЭКГ обязательно должна быть выполнена у младенцев с САМ. Это исследование позволяет диагностировать ишемические нарушения в миокарде. ЭхоКГ необходима для оценки сократимости сердечной мышцы в динамике и диагностики легочной гипертензии. ЭхоКГ позволяет определить волемический статус ребенка и персонифицировать программу инфузионной терапии, а также дифференцировать респираторную патологию и «синие» ВПС.

Лечение

Подход к оказанию помощи в родовом зале новорожденным с мекониальными околоплодными водами должен быть дифференцированным. При выявлении признаков дистресса плода и установки факта наличия околоплодных вод, окрашенных меконием, в родовой зал должна быть приглашена команда вра-

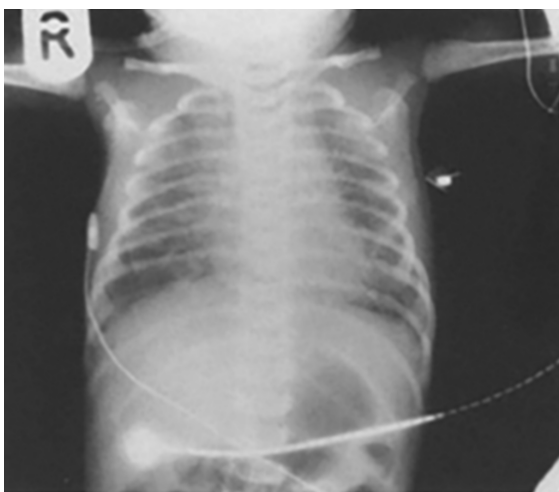


Рисунок 3. Рентгенограмма ребенка с САМ: распространенные несимметричные неоднородные инфильтративные затенения на фоне вздутия легочной ткани.

чей-неонатологов, обладающих навыками интубации и санации трахеи, а также проведения ИВЛ и комплекса сердечно-легочной реанимации. Кроме того, необходимо наличие дыхательной аппаратуры, средств аппаратного мониторинга и всех необходимых инструментов и расходных материалов.

В настоящее время не рекомендуется рутинная санация ротоглотки после рождения головки плода. Это не снижает риск развития дыхательной недостаточности и тяжести течения САМ. Рутинная интубация и санация трахеи через эндотрахеальную трубку не проводится если у ребенка частота сердечных сокращений более 100 ударов в минуту, спонтанное дыхание адекватное, а тонус мышц удовлетворительный. Лаваж желудка с целью предупреждения регургитации и аспирации также не рекомендован. Младенцы с риском развития САМ и имеющие симптомы респираторного дистресса направляются в ОРИТ.

Ведущими направлениями интенсивной терапии у новорожденных с САМ являются стабилизация респираторной функции и восстановление газового гомеостаза, нормализация КОС, стабилизация гемодинамики, поддержание водно-электролитного баланса, раннее начало энтерального питания, церебропротекция и развивающий уход.

Возбуждение, характерное для доношенных младенцев с респираторными нарушениями, потребность в проведении санации трахеи могут быть стимулами, провоцирующими легочную вазоконстрикцию, шунтирование крови справа налево, гипоксию и ацидоз. Кроме того, агитация может стать причиной десинхронизации с аппаратным дыханием и способствовать возникновению вентилятор-ассоциированных повреждений легких вследствие баро- и волюмотравмы. Стратегия минимального вмешательства, рациональное использование седатации, оптимальный температурный режим и реализация принципов развивающего ухода способствуют эффективному купированию кардиореспираторных нарушений и уменьшению потребности в респираторной поддержке. Важными компонентами интенсивной терапии являются позиционная терапия и строго дифференцированный подход к санации трахеи с использованием закрытых аспирационных систем.

Рутинное использование антибиотиков при САМ не рекомендуется. Установлено, что профилактическое назначение антибиотиков не уменьшает частоту развития инфекции у детей

с мекониальной аспирацией. На практике, при рождении в случае, если трудно исключить неонатальную инфекцию, как правило, антибактериальное лечение назначается (первая линия терапии – ампициллин с гентамицином), и при отсутствии положительного высева из крови и трахеи антибиотики отменяются через 48-72 часов после начала терапии.

В настоящее время нет доказательств эффективности ГКС при САМ. Для определения показаний для стероидной терапии, уточнения дозы, времени начала и продолжительности терапии, путей введения и побочных эффектов необходимы дополнительные исследования.

Младенцы с легким и среднетяжелым САМ обычно нуждаются в кислородотерапии для достижения SpO_2 более 95% и PaO_2 более 80 мм рт. ст. Наиболее часто с этой целью используются низкопоточные назальные канюли, поток кислорода не более 2 л/мин. Использование высокой концентрации кислорода без расправляющего давления (кислородная палатка) недопустимо, так как при полном замещении дыхательной смеси на кислород риск коллапса альвеол значительно увеличивается. Кроме того, необходимо помнить о токсических эффектах кислорода.

Вопрос о целесообразности использования СРАР и неинвазивной вентиляции легких (высокопоточная кислородотерапия, неинвазивная перемежающаяся вентиляция легких, двухуровневая вентиляция, неинвазивная высокочастотная вентиляция) у новорожденных с САМ в настоящее время остается открытым. Использование постоянного давления в дыхательных путях обосновано патогенетически, так как при этом, с одной стороны, снижается риск экспираторного закрытия дыхательных путей и формирования «воздушных ловушек», а с другой – увеличивается функциональная остаточная емкость легких (ФОЕЛ) и стабилизируется оксигенация. Однако у детей с выраженной дыхательной недостаточностью неинвазивная респираторная поддержка может иметь низкую эффективность по причине чрезмерного возбуждения и флюктуаций МАР. Именно поэтому неинвазивная вентиляция может быть рекомендована детям со среднетяжелым респираторным дистрессом, имеющим адекватную толерантность к проводимой респираторной терапии. Новорожденным, сохраняющим выраженную гипоксемию (PaO_2 менее 50 мм рт. ст), гиперкапнию ($PaCO_2$ более 60 мм рт. ст.) или ацидоз (рН менее 7,25), при увеличении потребности в кис-

лорде более 60% необходима интубация трахеи и начало ИВЛ. Новорожденные, имеющие тяжелый САМ, сопровождающийся выраженной обструкцией дыхательных путей, требуют ИВЛ сразу после рождения. Целью проведения ИВЛ является нормализация показателей газообмена при минимальных значениях дыхательного объема и FiO_2 , а также минимизация воздействия положительного давления в дыхательных путях на системную и интраторакальную гемодинамику. Для этого широко используются как вспомогательные, так и принудительные режимы эндотрахеальной ИВЛ. При адекватном ритме дыхания использование триггерных алгоритмов вентиляционной поддержки способствует респираторному комфорту и уменьшает использование средств для седации и общую продолжительность ИВЛ. Механические свойства легких (податливость и сопротивляемость) у пациентов с САМ являются непостоянными. Именно поэтому важен постоянный контроль за параметрами ИВЛ и их своевременная коррекция. Алгоритмы эндотрахеальной вентиляции с двойным контролем («Volume Guarantee», «PRVC»), работая по принципу обратной связи, способны автоматически менять параметры ИВЛ для достижения приоритетных показателей в условиях непостоянной респираторной механики, что снижает риск развития вентилятор-индуцированных повреждений легких и способствует стабилизации газового гомеостаза. При ведении пациентов с САМ на традиционной эндотрахеальной ИВЛ чрезвычайно важен персонифицированный подбор параметров вентиляции, который основан на показателях респираторной механики и данных графического респираторного мониторинга. Сложности подбора параметров респираторной поддержки у пациентов с САМ и высокий риск возникновения вентилятор-индуцированного повреждения связаны с неомогенным повреждением легких. Для младенцев без легочной гипертензии достаточно сохранение рН на уровне 7,3-7,4; PaO_2 60-80 мм рт. ст. и PaCO_2 – 40-50 мм рт. ст.

В случаях увеличения потребности в параметрах ИВЛ (MAP более 10-12 см вод.ст., FiO_2 более 0,6), роста респираторных индексов целесообразно использование высокочастотной осцилляторной ИВЛ (ВЧОИВЛ). При этом может быть использована стратегия малого дыхательного объема (менее объема мертвого анатомического пространства), при которой оксигенация обеспечивается за счет постоянного дав-

ления в дыхательных путях, а элиминация CO_2 происходит благодаря аэродинамическим эффектам, возникающим благодаря наложению на это давление осцилляторных колебаний. Постоянное расправляющее давление способствует эффективному и безопасному увеличению ФОЕЛ, снижению вероятности возникновения феномена экспираторного закрытия дыхательных путей, а высокочастотные колебания обеспечивают адекватную и безопасную минутную альвеолярную вентиляцию. Комбинация ВЧОИВЛ с алгоритмами двойного контроля является современной технологией, способной защитить от гипо- или гиперинфляции в условиях изменяющихся механических свойств легких.

Одним из видов ВЧОИВЛ является интрапультмонарная пневмоперкуссия. Это метод респираторной терапии, осуществляемый посредством высокоскоростного потока газа, при котором маленькие объемы газа (менее объема мертвого анатомического пространства) подаются в дыхательные пути с высокой (регулируемой) частотой и управляемым давлением через уникальный открытый клапан («Phasitron»), реагирующий на изменения механических свойств легких. Помимо органопротективного рекрутмента, интрапультмонарная пневмоперкуссия способствует мобилизации содержимого трахеи и бронхов, что может быть использовано в случаях массивного САМ и/или гиперсекреции в дыхательных путях.

Проведенные клинические исследования использования экзогенного сурфактанта для лечения больных с САМ показали, что он может быть эффективным в уменьшении дней нахождения на ИВЛ и кислородотерапии, необходимости использования экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). При этом показанием для проведения сурфактантной терапии является вторичный РДС, формирующийся в результате повреждения альвеолоцитов II порядка и прямого повреждения сурфактанта. Инстилляцию сурфактанта применяют с целью формирования ФОЕЛ для облегчения рекрутмента альвеол у пациентов на ИВЛ. Для рекомендаций рутинного использования сурфактанта при аспирации мекония необходимы дополнительные исследования, которые должны ответить на вопросы о времени назначения сурфактанта, оптимальной методике введения, необходимой дозе (количество и концентрация), частоте введения, возможных осложнениях.

Сурфактант может быть использован в виде болюсного введения или в виде бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) раствором сурфактанта с последующей активной аспирацией.

В случае рефрактерной гипоксемии и ПЛГН, осложнивших течение тяжелого САМ, используются ингаляции NO. Оксид азота дилатирует легочные сосуды, уменьшает экстрапульмональное шунтирование и гипоксемию, снижая вентиляционно-перфузионные несоответствия, расширяя легочные сосуды в аэрированных участках легкого. Использование ингаляции NO может быть более эффективным при проведении высокочастотной ИВЛ и после проведения маневра рекрутмента альвеол.

При отсутствии эффекта от использования ВЧОИВЛ и NO средством спасения младенцев с САМ является ЭКМО. Пациенты с САМ составляют 31% популяции новорожденных, нуждающихся в ЭКМО, длительность курса обычно 4-5 дней, выживаемость больных при использовании этого метода составляет в среднем 94%. При этом используется респираторный вариант ЭКМО, целью которого является поддержка респираторных потребностей на время восстановления функции легких и уменьшение вероятности развития вентилятор-ассоциированного повреждения.

Профилактика

Профилактикой САМ является уменьшение частоты перенесенной беременности – индукция родов после 41 недели связана со значительным уменьшением частоты САМ по сравнению с выжидательной тактикой. Агрессивное ведение беременности при нарушениях сердечного ритма плода, связанных с внутриутробной гипоксией, также способствует уменьшению частоты САМ. Используемые профилактические стратегии малоэффективны в связи с тем, что аспирация мекония обычно происходит в пренатальном периоде.

Прогноз

Смертность от САМ составляет от 4 до 12%. Риск неблагоприятного исхода повышается при тяжелой аспирации и появлении осложнений. Особенно опасна ПЛГН, которая осложняет аспирацию мекония, и является главной причиной смертности. При изучении отдаленных последствий у детей с аспирацией мекония в периоде новорожденности обнаружена гиперреактивность дыхательных путей и высокая частота повторных обструктивных бронхитов в грудном, ран-

нем, дошкольном и школьном возрасте. У части детей при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) отмечались необратимые обструктивные нарушения, что свидетельствует о сохраняющемся нарушении проходимости дыхательных путей после САМ, вероятно, связанным с фиброзом и облитерацией мелких дыхательных путей. Неблагоприятным исходом тяжелого САМ является облитерирующий бронхиолит.

Список литературы

1. Майер Р.Ф., Обладен М. *Интенсивная терапия новорожденных. Доказательность и опыт. Пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ, 2021: 207-211.*
2. Burgess AM., Hutchins GM. *Inflammation of the lungs, umbilical cord and placenta associated with meconium passage in utero. Review of 123 autopsied cases. Pathology, Research and Practice. 1996; 192: 1121-1128.*
3. Cleary G.M., Wiswell T.E. *Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome: an update. Pediatric Clinics of North America. 1998; 45 (3): 511-529.*
4. Gupta A.K., Anand N.K. *Wheezy baby syndrome – a possible sequelae of neonatal meconium aspiration syndrome. Indian J Pediatr. 1991; 58 (4): 525-527.*
5. Fischer C, Rybakowski C, Ferdinus C, et al. *A population based study of meconium aspiration syndrome in neonates born between 37–43 weeks gestation. Int J Pediatr. 2012; 2012: 321545.*
6. Lakshminrusimha S, Konduri GG, Steinhorn RH. *Considerations in the management of hypoxemic respiratory failure and persistent pulmonary hypertension in term and late pretermneonates. J Perinatol 2016; 36 (Suppl.2): S12–S19.*
7. Liu J, Cao HY, Fu W. *Lung ultrasonography to diagnose meconium aspiration syndrome of newborn. J Int Med Res 2016; 44: 1534–1542.*
8. Lopez-Rodriguez E., Echaide M., Cruz A., Tausch H.W., Perez-Gil J. *Meconium impairs pulmonary surfactant by a combined action of cholesterol and bile acids. Biophysical Journal. 2011; 100 (3): 646–655.*
9. *Neonatal Respiratory Disorders. Ed. by Greenough A., Milner A.D. Arnold. 2003: 550.*

10. Olicker AL, Raffay TM, Ryan RM. Neonatal Respiratory Distress Secondary to Meconium Aspiration Syndrome. *Children (Basel)*. 2021;8(3): 246.
11. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatrics in Review* . 2014; 35(10): 417-428.
12. Sayad E, Silva-Carmona M. Meconium Aspiration. 2021 May 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 32491357.
13. Sharma S, Clark S, Abubakar K, Keszler M. Tidal volume requirement in mechanically ventilated infants with meconium aspiration syndrome. *Am J Perinatol* 2015; 32(10): 916–919.
14. Swarnam K., Soraisham A.S., Sivanandan S. Advances in the Management of Meconium Aspiration Syndrome. *Pediatrics in Review*. 2012, Article ID 359571: 1-7.
15. Yuksel B., Greenough A., Gamsu H.R. Neonatal meconium aspiration syndrome and respiratory morbidity during infancy. *Pediatr Pulmonol*. 1993; 16 (6): 358-61.

Часть II

Интерстициальные заболевания легких новорожденных

Глава 5

Общая характеристика интерстициальных заболеваний легких младенцев

Определение и эпидемиология

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ, синонимы: диффузные заболевания легких, диффузные паренхиматозные заболевания легких) являются гетерогенной группой болезней, при которых в патологический процесс в первую очередь вовлекаются альвеолы и периальвеолярный интерстиций, что приводит к нарушению газообмена, рестриктивным нарушениям вентиляционной функции легких и диффузным интерстициальным изменениям, выявляемым при рентгенологическом исследовании. Вместе с тем, при ИЗЛ, наряду с интерстицием, в патологический процесс вовлекаются и другие легочные структуры (паренхима, дыхательные пути, кровеносные и лимфатические сосуды).

Имеются существенные различия в формах, течении, гистологических особенностях, прогнозе ИЗЛ у детей и взрослых. Например, самая частая форма ИЗЛ у взрослых – обычная интерстициальная пневмония (вариант идиопатической интерстициальной пневмонии, синонимы: идиопатический легочный фиброз – ИЛФ, идиопатический фиброзирующий альвеолит) очень редко встречается у детей

и только в подростковом возрасте. У детей имеются формы ИЗЛ, не встречающиеся у взрослых, такие как диффузные нарушения развития и роста легкого, нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев (НЭКГМ) и легочный интерстициальный гликогеноз (ЛИГ). В отличие от взрослых, при ИЗЛ у детей чаще удается установить этиологию болезни. У детей чаще, чем у взрослых встречаются семейные формы заболеваний, а прогноз детских ИЗЛ в целом, лучше, чем у взрослых, что связано с поражением развивающегося легкого.

ИЗЛ являются редкой патологией. Считается, что их истинную частоту определить очень трудно, так как вследствие сложности диагностики многие случаи остаются нераспознанными. По разным данным частота ИЗЛ у детей составляет от 0,13:100 000 детей младше 17 лет до 16,2:100 000 детей младше 15 лет. В настоящее время полагают, что ИЗЛ встречаются в любом возрасте, но у детей они не менее чем в половине случаев манифестируют в неонатальном периоде или в возрасте до двух лет жизни. Среди ИЗЛ, подтвержденных биопсией, у детей в возрасте до 1 года 2/3 случаев приходится на заболевания, преимущественно встречающиеся в неонатальном периоде.

Классификация

Классификация ИЗЛ у детей была предложена экспертами Американского торакального общества (ATS) в 2013 г. Согласно данной классификации, ИЗЛ у детей подразделяются на заболевания, наиболее распространенные в младенчестве, и заболевания, не специфичные для младенцев, то есть встречающиеся в любом возрасте. Отдельно выделяют неклассифицируемые случаи ИЗЛ. Однако за последние годы стало известно о ряде новых заболеваний, имеющих в своей основе диффузное интерстициальное поражение легких, были установлены генетические причины ряда заболеваний, что требует дополнения классификации, особенно в разделе ИЗЛ, преобладающих у младенцев (табл. 5.1). Детально ИЗЛ из группы наиболее распространенных в младенчестве, представленные в табл. 5.1, охарактеризованы в последующих главах монографии, а также в публикациях, перечисленных в списке литературы данной главы и содержащих в том числе сведения о клинических наблюдениях пациентов с данными заболеваниями авторами.

Таблица 5.1

Классификация ИЗЛ у детей [по Kurland G. с соавт., 2013, с дополн.]

- I. Заболевания, наиболее распространенные в младенчестве
- A. Диффузные нарушения развития легких
1. Ацинарная дисплазия (мутации генов TBX4, FGF10, FGFR2)
 2. Врожденная альвеолярная дисплазия (мутации генов TBX4, FGF10)
 3. Альвеолярно-капиллярная дисплазия с нарушением расположения легочных вен (мутации гена FOXF1)
- B. Нарушения роста легких
1. Легочная гипоплазия
 2. Хроническое заболевание легких новорожденных
 - Хроническое заболевание легких, ассоциированное с недоношенностью (бронхолегочная дисплазия, синдром Вильсона–Микити)
 - Приобретенное хроническое заболевание легких у доношенных младенцев
 3. Структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями
 - Трисомия 21 хромосомы (синдром Дауна)
 - Трисомия 13 хромосомы (синдром Патау)
 - Трисомия 18 хромосомы (синдром Эдвардса)
 4. Заболевания, ассоциированные с врожденными пороками сердца у детей без хромосомных нарушений
 5. Мутации гена филамина А (FLNA) – нарушения роста легких, эмфизематозные изменения паренхимы
- C. Специфические состояния неустановленной этиологии
1. Легочный интерстициальный гликогеноз
 2. Нэйроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев
- D. Дисфункции системы сурфактанта
1. Мутации гена сурфактантного протеина В (SFTPB) – доминирующий гистологический паттерн – легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП)
 2. Мутации гена сурфактантного протеина С (SFTPC) – доминирующий гистологический паттерн – хронический пневмонит младенцев (ХПМ), а также десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) и неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)
 3. Мутации гена ABCA3 – ЛАП, ХПМ, ДИП и НСИП
 4. Синдром «мозг – легкие – щитовидная железа» (мутации гена NKX2.1)
 5. Врожденный дефицит α - и β -субъединиц рецепторов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора – доминирующий гистологический паттерн – ЛАП (мутации генов CSF2RA, CSF2RB)
 6. Непереносимость лизинурического белка (мутации гена SLC7A7) – доминирующий гистологический паттерн – ЛАП
 7. Гистологически согласующееся с расстройством белков сурфактанта, но еще неустановленное генетическое нарушение
- II. Заболевания, не специфичные для младенцев
- A. Расстройства у иммунокомпетентных лиц
1. Инфекционные и постинфекционные процессы: постинфекционный облитерирующий бронхиолит и др.
 2. Расстройства, связанные с агентами окружающей среды: гиперсенситивный пневмонит, ингаляции токсичных веществ
 3. Синдром аспирации
 4. Эозинофильная пневмония
 5. Легочный альвеолярный микролитиаз

В. Расстройства, ассоциированные с системными заболеваниями	
1. Иммунные заболевания	
2. Болезни накопления	
3. Саркоидоз	
4. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	
5. Злокачественные новообразования	
С. Заболевания у иммунокомпрометированных пациентов	
1. Оппортунистические инфекции	
2. Заболевания, ассоциированные с терапевтическими воздействиями	
3. Заболевания, ассоциированные с трансплантационным синдромом и реакцией отторжения трансплантата	
4. Диффузное альвеолярное повреждение неизвестной этиологии	
D. Заболевания, маскирующиеся под ИЗЛ	
1. Артериальная гипертоническая васкулопатия	
2. Застойные васкулопатии, включающие вено-окклюзионные заболевания	
3. Лимфатические расстройства	
4. Вторичный венозный застой на фоне заболеваний сердца	
III. Неклассифицируемые заболевания – включают заболевания на терминальной стадии, недиагностируемые результаты биопсии и биопсии с недостаточным количеством материала	

В оригинальной концепции А. Bush с колл. (2019) относят ряд ИЗЛ, наиболее распространенных в младенчестве, к перекрывающимся проявлениям нарушенного созревания легких или расстройствам, связанным с персистенцией различных структур фетального легкого (табл. 5.2).

Таблица 5.2
Расстройства, связанные с персистенцией фетального легкого
[по Bush A., и др., 2019, с дополн.]

Анатомические структуры	Механизм	Заболевания
Дыхательные пути	Персистенция нейроэндокринных клеток	НЭКГМ, БЛД*
Интерстиций	Персистенция гликоген-содержащих клеток	ЛИГ, ВАД, БЛД*
Альвеолы	Тотальное отсутствие роста	Ацинарная дисплазия
	Частичное отсутствие роста	Альвеолярная гипоплазия, ВАД, БЛД*
Сосудистая сеть	Отсутствие роста капилляров	Альвеолярно-капиллярная дисплазия
	Фетальная гипертрофия средней оболочки сосудов	ПЛГН, ВАД**, БЛД*

Примечания: ВАД – врожденная альвеолярная дисплазия, *в некоторых случаях **ВАД может клинически проявляться в виде ПЛГН

Диагностика

Анамнез, клиническая диагностика и физикальное исследование

Начало болезни сразу после рождения с симптомов дыхательной недостаточности, особенно у детей, родившихся в срок, предполагает диффузные нарушения развития и роста легких, ЛИГ или дефицит белков сурфактанта В, С или АВСАЗ. Недоношенность, ВПС и других органов, синдром Дауна и другие хромосомные аномалии ассоциируются с альвеолярной симплификацией и нарушением развития легкого как причиной имеющихся респираторных симптомов. Сочетание дыхательных нарушений в первые дни и недели жизни с врожденным гипотиреозом, отставанием в физическом развитии, судорожным синдромом могут быть связаны с синдромом «мозг–щитовидная железа–легкие» – результатом мутации гена *NKX2.1*. Признаки инфекционного поражения в начале болезни требуют исключения инфекционной причины ИЗЛ. Семейный анамнез смертей в раннем детском возрасте, длительной потребности в дополнительном кислороде, наличие других детей или взрослых родственников, страдающих ИЗЛ, легочной гипертензией, позволяют заподозрить генетическую природу легочной патологии, например, диффузные нарушения развития легких, дефекты синтеза белков сурфактанта.

Возникновение гипоплазии легких обычно связывают с большим числом различных внутриутробных аномалий, следствием которых является нарушение дыхательных движений плода или ограничение внутригрудного пространства, например, олиго- или полигидроамнион, деформации грудной клетки. Также гипоплазия легких может быть результатом дополнительных внутригрудных или внутрибрюшных масс, нейромышечных заболеваний, приводящих к нарушению функции диафрагмы (табл. 5.3).

Недостаточные весовые прибавки или потеря веса характерны для ИЗЛ у детей первых лет жизни и связаны обычно с анорексией, интоксикацией, затруднениями при кормлении вследствие дыхательной недостаточности, а также с высокими энергетическими затратами на работу дыхания. Заподозрить ИЗЛ позволяют появление цианоза и/или потливости при кормлении, частые остановки во время сосания, кашель, как правило, сухой, тахипное, свистящее дыхание, одышка, усиливающаяся при кормлении и беспокойстве.

Таблица 5.3
Патологические состояния и заболевания,
ассоциированные с легочной гипоплазией
 [Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., 2016]

Механизм	Патологические состояния и заболевания
Уменьшение внутригрудного объема	Диафрагмальная грыжа Врожденный порок развития нижних дыхательных путей (врожденная кистозно-аденоматозная мальформация) Легочная секвестрация Фетальный гидроторакс (гемолитическая болезнь плода, неиммунная водянка плода) Врожденные деформации грудной клетки Ахондроплазия Незавершенный остеогенез Внутригрудная нейробластома Эвентрация диафрагмы
Пролонгированный олигогидроамнион	Агенезия почек Врожденная обструкция мочевыводящих путей Двусторонняя почечная дисплазия Двусторонний поликистоз почек Пролонгированный преждевременный разрыв околоплодных оболочек
Уменьшение фетальных дыхательных движений	Внутриутробные повреждения ЦНС, в особенности ствола головного мозга, спинного мозга Внутриутробные повреждения диафрагмального нерва Врожденный множественный артрогрипоз Прием матерью во время беременности антидепрессантов
Врожденные пороки сердца с нарушением легочной гемодинамики	Тетрада Фалло Гипоплазия правого сердца Гипоплазия легочной артерии Синдром ятагана с правосторонней гипоплазией
Хромосомные и генетические болезни	Трисомия 13, 18, 21 хромосом X-сцепленная мутация гена филамина А (<i>FLANA</i>) Синдром Элерса-Данлоса

Деформация грудной клетки, характеризующаяся как уплощение, может быть признаком гипоплазии легкого или свидетельствовать о длительном течении болезни. Также о гипоплазии легких будет свидетельствовать задержка увеличения окружности грудной клетки. Воронкообразная деформация грудной клетки считается частым симптомом при дефиците белка АВСАз у детей. При длительном течении ИЗЛ, сопровождающемся гиперинфляцией, грудная клетка может принимать бочкообразную форму. Характерным аускультативным симптомом для детей с ИЗЛ являются диффузная крепитация, напоминающая «треск целлофана», «хруст снега», которые чаще выслушиваются в заднебазальных сегментах легких, иногда выявляются влажные и сухие свистящие хрипы, что свидетельствует о сопутствующем поражении воздухопроводящих дыхательных путей. Отсутствие аускультативных симптомов не исключает диагноза ИЗЛ.

Обзорная рентгенография органов грудной клетки

Хотя рентгенография грудной клетки менее специфична для диагностики ИЗЛ по сравнению с КТ, она остается быстрым, недорогим, легкодоступным методом исследования с низким уровнем лучевой нагрузки, что подходит для первоначального скрининга и последующего наблюдения ранее диагностированных ИЗЛ у детей. Рентгенография органов грудной клетки редко приводит к постановке конкретного диагноза, но часто помогает выявить заболевания, которые могут имитировать ИЗЛ. Типичными признаками ИЗЛ на рентгенограммах органов грудной клетки считаются повышение воздушности, симптом «матового стекла», ретикулярные, очаговые или ретикулярно-очаговые инфильтративные изменения; повышение воздушности может хорошо выявляться на рентгенограмме органов грудной клетки в боковой проекции в виде скопления воздуха за грудиной. Нормальная рентгенологическая картина не исключает диагноза ИЗЛ.

Компьютерная томография органов грудной клетки

КТ является стандартным методом визуализации для пациентов с подозрением на ИЗЛ, поскольку позволяет подтвердить наличие ИЗЛ, лучше охарактеризовать выраженность и распространенность изменений в легких, выявить специфические осо-

бенности, уникальные для некоторых заболеваний. Кроме того, КТ помогает выбрать оптимальное место для биопсии легких. Младенцы не могут выполнять контролируемые дыхательные движения и задержку дыхания, поэтому им могут потребоваться седация и интубация для получения КТ вдоха и выдоха оптимального качества. Доза облучения должна подбираться с учетом возраста.

При проведении КТ обычно обнаруживаются разнообразные изменения: участки повышенной воздушности, мозаичность пневматизации и неравномерность перфузии легочной ткани, симптом «воздушной ловушки», симптом «матового стекла», линейные и ретикулярные затенения, очаговые тени, кистозные изменения. Мозаичность легочной ткани при КТ характерна для бронхолита, обнаруживается при неравномерном распространении интерстициальных изменений, при легочной гипертензии, тромбоэмболии ветвей легочной артерии.

Участки консолидации легкого ассоциированы с инфекционной природой ИЗЛ, аспирационными поражениями, организуемой пневмонией, легочным геморрагическим синдромом.

Утолщение междольковых и внутридольковых перегородок в виде линейных или ретикулярных затенений связано с отеком, инфильтрацией или фиброзированием легочного интерстиция, выявляется при лимфангиоматозе и лимфангиоэктазии.

Симптом «матового стекла», неспецифический КТ-признак, отражающий различные патологические изменения в легочной ткани на уровне альвеол, их неполное заполнение субстратом, характеризуется снижением прозрачности легочной ткани с дифференцируемым рисунком сосудов и бронхов на этом фоне. У детей этот симптом связан с НЭКГМ, нарушениями роста и развития легкого, дефектами синтеза белков сурфактанта. В то же время симптом «матового стекла» может обнаруживаться у маленьких детей и при отсутствии морфологических изменений в легочной ткани, если исследование выполнено на выдохе или неполном вдохе. Это наиболее характерно при проведении исследования под наркозом, когда участки, имитирующие симптом «матового стекла», располагаются в соответствии с гравитацией в дорсальных отделах. В связи с этим предпочтительно проведение КТ в состоянии естественного сна.

Изменение структуры легкого в виде сочетания симптома «матового стекла» с уплотнением междольковых перегородок

получило в англоязычной литературе название «crazy-paving» («сумасшедшая исчерченность»), или симптом «булыжной мостовой». Такое название связано с тем, что выявляемые на КТ изменения напоминают беспорядочно уложенную плитку, например, на садовых дорожках. Данный симптом отражает альвеолярные изменения с фиброзированием междольковых прегородок и внутридолькового интерстиция. Выявление подобных распространенных изменений у доношенных новорожденных первых месяцев жизни с респираторными нарушениями требует генетического исследования для исключения дефектов белков сурфактанта.

Симптом «дерево в почках», характерный для поражения терминальных отделов бронхиального дерева, представляет собой мелкие центрилобулярные разветвленные Y- или V-образные структуры, также он может быть связан с нарушениями внутридольковых сосудистых структур. Этот признак обычно определяется при постинфекционных поражениях, в частности, при постинфекционном облитерирующем бронхолите, облитерирующий бронхолит может быть и следствием меко-неальной аспирации.

Тонкостенные кистозные изменения при ИЗЛ у детей раннего возраста выявляются в случаях нарушения легочного роста, при дефиците белков сурфактанта, легочном гистиоцитозе.

Прогностическое значение имеет выявление рентгенологических признаков легочной гипертензии в виде гипертрофии правых отделов сердца и расширения ствола легочной артерии, повышения соотношения диаметра артерии к диаметру бронха, что связано с высоким риском неблагоприятного исхода.

В табл. 5.4 представлены дифференциально-диагностические клинические, рентгенологические и КТ-признаки некоторых ИЗЛ у младенцев.

Эхокардиография и катетеризация правых отделов сердца

УЗИ сердечно-сосудистой системы должно быть включено в комплекс обследования при подозрении на диффузное заболевание легких. ПЛГН может быть признаком диффузных нарушений роста и развития легкого. Выполнение ЭхоКГ необходимо для проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями, по многим признакам сходными с ИЗЛ, напри-

мер, с аномальным дренажем легочных вен, артериовенозными фистулами, стенозом и атрезией легочных вен. Выявление ВПС в сочетании с симптомами ИЗЛ предполагает нарушения развития и роста легкого и сужает диагностический поиск. Диагностика легочной гипертензии и легочного сердца имеет большое значение для прогноза заболевания и определения лечебной тактики.

Эхокардиографическим критерием возможной легочной гипертензии, согласно актуальным рекомендациям, является повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 37-50 мм рт. ст. со скоростью трикуспидальной регургитации 2,9-3,4 м/с, при наличии или при отсутствии дополнительных признаков легочной гипертензии. О достоверной легочной гипертензии будет свидетельствовать показатель СДЛА выше 50 мм рт. ст. со скоростью трикуспидальной регургитации >3,4 м/с. При отсутствии обструкции выводного отдела правого желудочка (ПЖ) СДЛА рассчитывается на основании скорости трикуспидальной регургитации (V) и давления в правом предсердии (ДПП) по уравнению Бернулли: $СДЛА = 4V^{2+} ДПП$. Расчет среднего давления в легочной артерии (срДЛА) возможен на основании определения временных параметров систолического потока в легочной артерии и рассчитывается по формуле: $Lg(срДЛА) = -2,8 (АТ/ЕТ) + 2,4$, где АТ – acceleration time, время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка, ЕТ – ejection time, время выброса. Вместе с тем достоверные данные о диагностической ценности этого последнего метода с измерением отношения АТ/ЕТ для выявления легочной гипертензии у детей отсутствуют. К дополнительным признакам легочной гипертензии по данным ЭхоКГ относятся увеличение размеров правого предсердия, гипертрофию и дилатацию ПЖ, дилатацию легочной артерии, уплощение межжелудочковой перегородки. СДЛА сопоставляют с системным систолическим артериальным давлением, о легкой степени легочной гипертензии будет свидетельствовать показатель систолического давления в правом желудочке, равный 1/3-1/2 системного давления, о среднетяжелой – 1/2-2/3 системного давления; о тяжелой – больше >2/3 системного давления, а также (при наличии) шунт с преобладающим градиентом справа налево. Целесообразно проведение ЭхоКГ с пробой с кислородом – на фоне нормализации SpO₂ происходит уменьшение СДЛА, при гипоксемии СДЛА увеличивается.

Таблица 5.4
Дифференциальная диагностика детских ИЗЛ
[по Guillegman R. P., 2010, с дополн.]

Нозология	Клинические проявления	Рентгено-логические признаки	КТ-признаки
Врожденная альвеолярная дисплазия	Манифестация в раннем неонатальном периоде с тяжелого легального РДСН, часто сочетается с врожденными пороками развития, легочной гипертензией	Диффузные легочные затемнения	Диффузные двусторонние затемнения по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок, расширенные легочные сосуды в результате легочной гипертензии
Врожденный дефицит сурфактантного протеина В	Летальное нарушение, проявляющееся рефрактерным к терапии РДС	Диффузные гранулярные или нечеткие легочные затемнения	Диффузное затемнение по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок, симптом «сумасшедшей исчерченности» или «булыжной мостовой», кистозные изменения
Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев	Манифестация на первом году жизни с тахипноэ, одышки, гипоксемии, крепитации, лучше выслушиваемой над передней поверхностью грудной клетки; имеет пролонгированное персистирующее или рецидивировующее течение	Вздутие грудной клетки, как при остром респираторном заболевании или при остром бронхолите	Симптомы «мозачиной перфузии» и «воздушной ловушки», затемнения по типу «матового стекла», наиболее заметные в средней доле правого легкого и язычковых сегментах или прикорневых (периhilарных) областях

Нозология	Клинические проявления	Рентгено-логические признаки	КТ-признаки
Леточный ин-терстициальный гликогеноз	Манифестация с РДС в раннем неонатальном периоде	Прогрессирующая ги-перинфляция и переход от мелкого интерсти-циального к грубому интерстициальному и альвеолярному рисунку	Затенения по типу «матового стекла», участки консолидации легочной ткани, утолщение меж-дольковых перегородок, кистозные изменения
Леточная лим-фангиоэктазия	Тяжелый РДС, как правило, у доношенных детей в неонаталь-ном периоде	Диффузное нечеткое за-тмение, неоглицимое от РДСН, плевральный выпот (хилоторакс)	Гладкое утолщение септ и бронхососудистых пучков, очаговые прикорневые и субплевраль-ные затенения по типу «матового стекла», плевральный выпот; если пациент переживает неонатальный период, легкие становятся чище, становится менее выраженным утолщение ин-терстиция, однако, гиперинфляция с возрастом может возрастать
Облитерирую-щий бронхи-олит	Связящее дыхание, обструкция дыхательных путей, одышка, сохраняющиеся в течение более 4-6 недель после острого брон-холита, локальные крепитаци-ции, влажные хрипы (чаще с одной стороны)	Гиперинфляция, обед-нение легочного сосуди-стого рисунка, измене-ния не специфичные, рентгенограмма может быть нормальной	Симптомы «мозачной перфузии» и «воздуш-ной ловушки», сужение просветов бронхов и утолщение их стенок, эмфизема, бронхоэктазы

Часть пациентов может нуждаться в проведении катетеризации правых отделов сердца для инвазивного определения давления в легочной артерии; исключения и документирования выраженности ассоциированных анатомических поражений сердца; определения наличия системных и легочных коллатеральных сосудов, обструкции легочных вен; выявления дисфункции левых отделов сердца. Критерием наличия легочной гипертензии, по данным катетеризации правых отделов сердца, является повышение срДЛА выше 25 мм рт. ст. при индексе резистентности легочных сосудов $>3,0$ единицы Вуда (WU)-м2 для ситуации двухжелудочкового кровообращения.

Пульсоксиметрия и исследование газов крови

Снижение SpO_2 обычно свидетельствует о вентиляционно-перфузионных несоответствиях и отражает процессы ремоделирования дистальных воздушных пространств, типичных для детских форм ИЗЛ. Для выявления начальных нарушений необходимо проводить мониторинг значений SpO_2 не только в состоянии покоя, но и при физической нагрузке, а также во время сна. Большинство детей с ИЗЛ имеют гипоксемию, которая проявляется признаками десатурации при пульсоксиметрии. При исследовании газов артериальной крови выявляются типичные изменения – снижение PaO_2 и респираторный алкалоз, связанный с гипервентиляцией. Гиперкапния – симптом, свидетельствующий о тяжелом течении болезни и далеко зашедшей структурной перестройке легочной паренхимы.

Диагностические критерии детского ИЗЛ-синдрома

Клиническое значение имеет так называемый детский ИЗЛ-синдром, который включает следующие признаки:

- 1) респираторные симптомы (кашель, одышка, тахипноэ, непереносимость физической нагрузки);
- 2) объективные симптомы, такие как крепитация, затруднение дыхания, втяжение уступчивых мест грудной клетки, «барабанные палочки»;
- 3) гипоксемия при исследовании SpO_2 ;
- 4) распространенные рентгенологические изменения.

Наличие 3 из 4 групп признаков, при условии исключения таких заболеваний как муковисцидоз и иммунодефицит, делает диагноз ИЗЛ весьма вероятным. Использование этого скрининга

оказалось достаточно эффективным особенно у детей раннего возраста. Из 218 случаев подтвержденных биопсией ИЗЛ у детей в возрасте до двух лет, 3 из 4 представленных признаков отмечались у 91% пациентов.

Генетические исследования

У новорожденных с ИЗЛ могут быть выявлены некоторые моногенные нарушения. Приоритетность, с которой гены должны быть проанализированы, зависит от клинической картины заболевания, результатов проведенных исследований и подозреваемого заболевания. В руководстве по детским ИЗЛ Американского торакального сообщества (2013) были сформулированы следующие рекомендации:

- для новорожденных с наличием детского ИЗЛ-синдрома и тяжелой формой заболевания, с быстрым прогрессированием болезни или положительным семейным анамнезом в отношении ИЗЛ взрослых или ИЗЛ детей рекомендовано проведение генетического тестирования для выявления мутаций в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, кодирующих сурфактантные протеины В, С, *ABCA3* соответственно;

- для новорожденных, у которых имеются признаки детского ИЗЛ-синдрома, а также врожденный гипотиреоз, мышечная гипотония, рекомендовано генетическое тестирование на мутации или делеции гена *NKX2.1* тиреоидного фактора транскрипции TTF-1 для исключения синдрома «мозг–легкие–щитовидная железа»;

- для новорожденных с детским ИЗЛ-синдромом, приводящим к дыхательной недостаточности и рефрактерной легочной гипертензии, сопутствующими врожденными пороками развития других органов и систем, рекомендовано тестирование на мутации или делеции гена *FOXF1* для исключения альвеоларно-капиллярной дисплазии с нарушением расположения легочных вен (мутации данного гена имеются у 40% больных);

- для новорожденных с перивентрикулярной нодулярной гетеротопией серого вещества головного мозга (по данным МРТ), лобарной эмфиземой, эмфизематозными изменениями, трахеобронхомаляцией, детским ИЗЛ-синдромом, врожденными пороками и малыми аномалиями развития сердца рекомендовано определение мутаций гена филамина А *FLNA*.

За последние годы были получены данные о ряде генов, мутации которых ассоциированы с ИЗЛ (табл. 5.5).

Таблица 5.5**Гены, ассоциированные с ИЗЛ**

[по Ferraro V.A. с соавт., 2020, с дополн.]

Ген	Продукт гена	Тип наследования	Форма ИЗЛ
<i>ABCA3</i>	АТФ-связывающий кассетный транспортер А3	Аутосомно-рецессивный	Врожденная дисфункция сурфактанта (дефицит протеина ABCA3)
<i>COPA</i>	Субъединица коатомера альфа	Аутосомно-доминантный	Заболевание, включающее поражение легких, суставов, почек
<i>CSF2RA</i>	Рецептор гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, α-субъединица	X-сцепленный	Легочный альвеолярный протеиноз
<i>CSF2RB</i>	Рецептор гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, β-субъединица	Аутосомно-рецессивный	Легочный альвеолярный протеиноз
<i>FGF10</i>	Фактор роста фибробластов 10	Аутосомно-рецессивный	Ацинарная дисплазия, врожденная альвеолярная дисплазия
<i>FGFR2</i>	Рецептор фактора роста фибробластов 2	Аутосомно-рецессивный	Ацинарная дисплазия
<i>FLNA</i>	Филамин А	X-сцепленный	Заболевание, включающее поражение легких, ЦНС, сердечно-сосудистой системы, костно-суставной системы, системы коагуляции
<i>FOXF1</i>	Фактор транскрипции семейства «forkhead»	Аутосомно-доминантный	Альвеолярно-капиллярная дисплазия с нарушением расположения легочных вен
<i>GATA2</i>	GATA-связывающий белок 2	Аутосомно-доминантный	Иммунодефицит с легочным альвеолярным протеинозом
<i>MARS</i>	Метионил-тРНК-синтетаза	Аутосомно-рецессивный	Легочный альвеолярный протеиноз
<i>NKX2-1</i>	Тиреоидный фактор транскрипции-1	Аутосомно-доминантный	Синдром «мозг–легкие–цитовидная железа»

Ген	Продукт гена	Тип наследования	Форма ИЗЛ
<i>NSMCE3</i>	Не-SMC элемент 3 гомолог	Аутосомно-рецессивный	Иммунодефицит
<i>OAS1</i>	Олигоаденилат-синтегаза 1	Аутосомно-доминантный	Легочный альвеолярный протеиноз с гипогаммаглобулинемией и спленомегалией
<i>SFTPB</i>	Сурфактантный протеин В	Аутосомно-рецессивный	Врожденная дисфункция сурфактанта (дефицит сурфактантного протеина В)
<i>SFTPC</i>	Сурфактантный протеин С	Аутосомно-доминантный	Врожденная дисфункция сурфактанта (дефицит сурфактантного протеина С)
<i>SLC7A7</i>	Y + L-переносчик аминокислот 1	Аутосомно-рецессивный	Легочный альвеолярный протеиноз с непереносимостью лизинурического белка
<i>TBX4</i>	Фактор транскрипции Т-бокса 4	Аутосомно-рецессивный	Ацинарная дисплазия, врожденная альвеолярная дисплазия
<i>TMEM173</i>	Стимулятор генов интерферона (STING)	Аутосомно-доминантный	Легочный фиброз в рамках STING-ассоциированной младенческой васкулопатии

Бронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж

Используются для забора и оценки клеточных образцов воздухоносных путей (bronхов) и альвеол, предшествуют биопсии. Бронхоскопическое исследование позволяет оценить состояние слизистой оболочки и просветы бронхиального дерева, наличие и характер бронхиального содержимого. Для диагностического БАЛ выбирается сегмент с наиболее выраженными изменениями при рентгенологическом исследовании. Если рентгенологические изменения равномерны, то стандартным местом для БАЛ являются сегменты средней доли или язычковых сегментов, из которых возврат вводимой жидкости на 20% больше, чем из нижних отделов. Жидкость БАЛ должна быть исследована на клеточный состав, обязательно проводится микробиологическое, вирусологическое и микологическое исследования. При подозрении на аспирационный синдром используется окраска на выявление макрофагов, содержащих жиро-

вые включения; при гемосидерозе критерием диагностики является обнаружение в БАЛ более 20% сидерофагов, при легочном альвеолярном протеинозе – ШИК-положительных гранул. Выявление в жидкости БАЛ CD1a – позитивных клеток типично для легочного гистиоцитоза. Клетки, находящиеся в БАЛ, неточно отражают клеточную картину альвеолярного пространства. Это снижает информативность БАЛ в определении конкретного ИЗЛ. Кроме того, БАЛ может дестабилизировать состояние пациента и в большинстве случаев не позволяет верифицировать диагноз.

Биопсия легких

Биопсия легких является методом, позволяющим поставить правильный диагноз, когда все другие возможности диагностики уже использованы. Показания к этому инвазивному исследованию должны быть четко обоснованы в связи с возможностью осложнений (рис. 4). Биопсия легких проводится детям с персистирующими респираторными симптомами в течение не менее 2 месяцев, имеющим быстро-прогрессирующее и жизнеугрожающее течение болезни. Прижизненная биопсия при ИЗЛ может быть показана и в тех случаях, когда проводимая терапия не приносит прогнозируемого результата. К сожалению, даже после биопсии у части больных правильный диагноз остается не установленным. На результаты биопсии влияют используемая методика и количество полученного материала. Большое значение имеет выбор участка для взятия биопсийного материала. Для определения наиболее пораженного участка легких используются результаты КТ. Открытая биопсия является традиционным способом, который позволяет получить оптимальное количество материала для исследования из наиболее измененных участков легких, но часто имеет осложнения. Торакоскопическая биопсия является менее инвазивной методикой и может быть выполнена в том числе у детей раннего возраста. Биопсийный материал должен быть исследован различными методами в соответствии с диагностической гипотезой, имеющейся в каждом конкретном случае. У детей раннего возраста используется окраска на бомбензин и виметин, являющиеся специфическими реакциями при НЭКГМ и ЛИГ соответственно. В табл. 5.6 представлены гистологические паттерны и соответствующие им ИЗЛ.

Таблица 5.6**Гистологические паттерны и соответствующие им ИЗЛ**

[по Young L.R., 2021, с дополн.]

Гистологический паттерн	Соответствующие гистологическому паттерну ИЗЛ
Легочный альвеолярный протеиноз	Дисфункции системы сурфактанта* или передачи сигналов ГМ-КСФ (например, мутации в генах CSF2RA или CSF2RB) Непереносимость лизинурического белка Аутоиммунные механизмы, включая аутоантитела к ГМ-КСФ
Клеточный интерстициальный пневмонит	Легочный интерстициальный гликогеноз
Хронический пневмонит младенцев	Дисфункции системы сурфактанта*
Десквамативная интерстициальная пневмония	Дисфункции системы сурфактанта* или синдром хронического легочного кровотечения, также может быть ассоциирована с инфекциями (ВИЧ, вирусный гепатит С, цитомегаловирусная), заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), иммунодефицитами (селективный дефицит IgA)
Диффузное альвеолярное повреждение/острая интерстициальная пневмония	Острая интерстициальная пневмония идентична организуемому или пролиферативному диффузному альвеолярному повреждению, которое является гистологическим проявлением острого РДС
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония, фолликулярный бронхиолит и родственные заболевания**	Иммунодефициты, заболевания соединительной ткани

Неспецифическая интерстициальная пневмония	Заболевания соединительной ткани; редко – заболевания вследствие мутаций гена сурфактантных протеинов С (SFTPC), ABCA3 (ABCA3), синдром «мозг – легкие – щитовидная железа» (мутация гена NKX2-1)
Гистологический паттерн	Соответствующие гистологическому паттерну ИЗЛ
Организуемая пневмония***	Осложнения ВИЧ-инфекции, химиотерапии или трансплантации костного мозга, повреждения легких, ассоциированного с вейпингом и электронными сигаретами (англ. – EVALI – e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury) Криптогенная организуемая пневмония
Обычная интерстициальная пневмония	Идиопатический легочный фиброз у взрослых, редко – заболевания соединительной ткани, гиперчувствительный пневмонит; сообщалось лишь об одном случае обычной интерстициальной пневмонии у подростка с мутацией гена ABCA3

Примечания: *дисфункции системы сурфактанта могут быть вызваны мутациями в генах SFTPB, SFTPC, ABCA3 или NKX2-1, **фоликулярный бронхолит, нодулярная лимфоидная гиперплазия и лимфоцитарная интерстициальная пневмония представляют собой морфо-гистологические формы интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у больных с первичными иммунодефицитами, ***прежние названия – облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией, пролиферативная форма облитерирующего бронхолита; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Дифференциальная диагностика

Более частые причины респираторных нарушений и заболевания, клинически и лабораторно-инструментально имитирующие ИЗЛ (пневмония, сепсис, БЛД, первичный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, врожденные пороки дыхательных путей, легких, сердца, первичная цилиарная дискинезия, рецидивирующая аспирация, острый бронхолит, муковисцидоз, изолированная легочная гипертензия, персистирующая легочная гипертензия новорожденных), должны быть исключены перед установлением точного диагноза ИЗЛ.

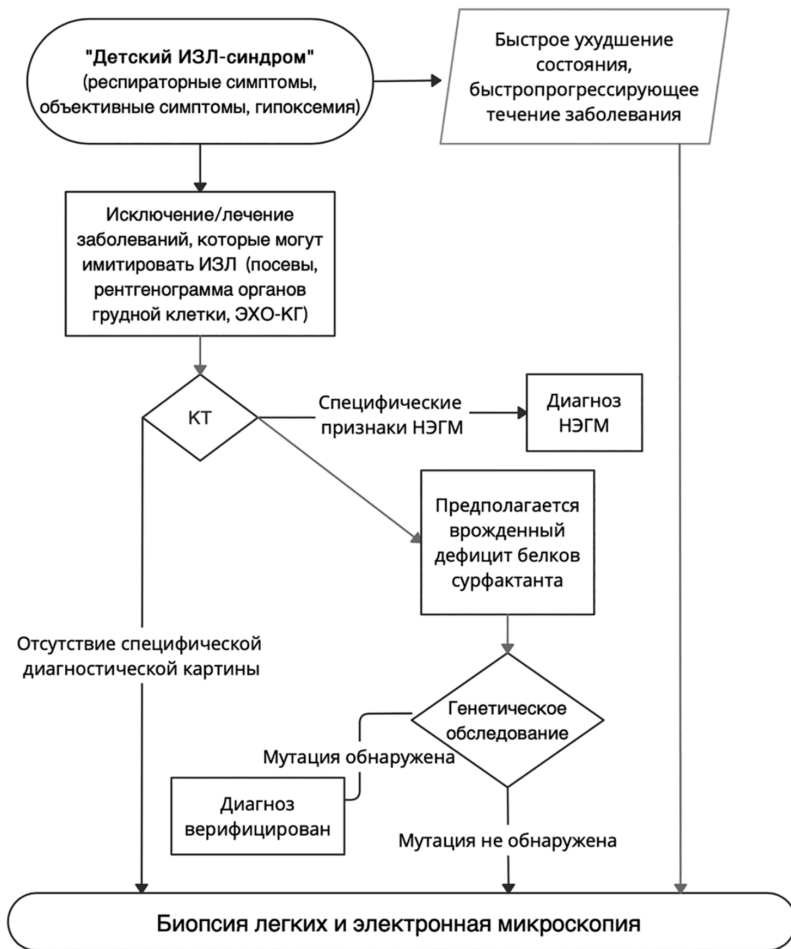


Рисунок 4
Алгоритм диагностического поиска [по Thacker P.G. с соавт., 2016]

Примечания: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, КТ – компьютерная томография, НЭГМ – нейроэндокринная гиперплазия младенцев, ЭХО-КГ – эхокардиография.

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – редкое (от 1/2265 до 1/40000 новорожденных) аутосомно-рецессивное (в редких случаях – X-сцепленное) генетическое заболевание, характеризующееся нарушением подвижности ресничек и жгутиков клеток, в том числе ресничек, расположенных на поверхности эпителия дыхательных путей (синоним: синдром неподвижных ресничек). В связи с наличием жгутиков у сперматозоидов, ресничек в фаллопиевых трубах часть детей с ПЦД рождается от беременностей, наступивших с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, вследствие родительского, чаще мужского, бесплодия. В анамнезе у матерей могут отмечаться внематочные беременности, у обоих родителей – бронхоэктазы. Заболевание проявляет себя с рождения клиникой РДС у доношенных новорожденных, часто ошибочно расцениваемого как врожденная пневмония, хотя обычно диагностируется гораздо позже. Среди 10 наблюдавшихся нами больных ПЦД у 6 в неонатальном периоде была диагностирована врожденная пневмония, при этом отсутствовали маркеры бактериальной инфекции. ПЦД может являться причиной респираторной терапии и кислородозависимости в неонатальном периоде продолжительностью до 2 недель и более, симптомы РДС при ПЦД появляются в среднем в возрасте 12 ч жизни, часто выявляется ателектаз доли легкого (в 70% случаев), у половины больных зеркальное расположение сердца, печени (*situs viscerum inversus*, синдром Зиверта-Картагенера). Среди больных с обратным расположением внутренних органов на ПЦД приходится 25%. Для больных с ПЦД характерны торпидные к терапии риниты практически с рождения; ИНДП, сопровождающиеся хроническим (продолжительностью более 4 недель) влажным кашлем, рецидивирующие бронхиты в раннем возрасте с формированием бронхоэктазов; рецидивирующие экссудативные отиты со снижением слуха; ВПС. При установлении диагноза учитывается характерная клиническая картина и оценка >5 баллов по предиктивной шкале для выявления признаков ПЦД PICADAR (PrImary CiliAry DyskinesiA Rule), которая проводится у пациентов, имеющих хронические респираторные симптомы (ежедневный влажный кашель) с раннего детского возраста (табл. 5.7). Если при ответе на последовательные вопросы, представленные

в шкале, ответ «да», то ее заполнение продолжают; если «нет» – пациент не удовлетворяет условиям шкалы PICADAR. Чувствительность и специфичность суммы баллов >5 для установления диагноза ПЦД – 90% и 75% соответственно.

Таблица 5.7
Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии PICADAR
 [Behan L. и др., 2016]

Вопрос	Балл
Родился пациент доношенным?	2
Были ли у пациента респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде (тахипноэ, кашель, пневмония)?	2
Был ли пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии новорожденных?	2
Имеется ли у пациента аномальное расположение внутренних органов (обратное или неопределенное)?	4
Имеется ли у пациента врожденный порок сердца?	2
Имеется ли у пациента круглогодичный ринит?	1
Имеются ли у пациента хронические симптомы со стороны органа слуха: экссудативный отит, серозный отит, снижение слуха, перфорация барабанной перепонки?	1

Подтверждается диагноз ПЦД с помощью таких методов как измерение уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе (часто снижен), исследование биоптата слизистой оболочки носа или трахеи с помощью высокоскоростной видеомикроскопии с анализом частоты и паттерна биения ресничек, трансмиссионная электронная микроскопия биоптата ресничек, генетическое исследование. При наличии синдрома Зиверта–Картагенера и суммарного балла по шкале PICADAR ≥ 10 диагноз правомочен даже при отрицательном результате всех остальных тестов.

Примером другой шкалы, обладающей высокой чувствительностью и специфичностью, может быть шкала диагностики НЭКГМ, включающая 10 признаков, предложенная L. Fan в 2020 г. на основе многоцентрового ретроспективного исследования, проанализировавшего данные о 199 пациентах с НЭКГМ, самой большой когорте в мире (табл. 5.8).

Таблица 5.8
Клиническая шкала диагностики НЭГМ
[Liptzin D.R., и др., 2020]

Признак	Балл
Появление симптомов в возрасте до 12 месяцев жизни	1
Задержка физического развития (снижение индекса массы тела или отношения массы к росту для данного возраста менее 25 перцентиля)	1
Отсутствие «барабанных палочек»	1
Отсутствие кашля (вне эпизодов респираторных инфекций)	1
Отсутствие свистящих хрипов (вне эпизодов респираторных инфекций)	1
Аномалии строения грудной клетки (бочкообразная грудная клетка или ее воронкообразная деформация)	1
Влажные хрипы, крепитация	1
Гипоксемия	1
Тахипноэ	1
Ретракции (втяжения уступчивых мест грудной клетки)	1

Каждый симптом оценивается в ноль или один балл, при сумме баллов ≥ 7 имеет место клинический диагноз НЭГМ. Ретроспективно авторы оценили по этой шкале всех пациентов согласно имевшимся данным о них и сделали вывод, что данная шкала может использоваться в диагностике НЭГМ, ее чувствительность (при сравнении с результатами у пациентов с диагнозом НЭГМ, подтвержденным биопсией легких) составила 87%. Высокая оценка по данной шкале может явиться основанием для определения дальнейшей диагностической тактики, в том числе показаний для проведения биопсии легких при атипичной КТ-картине.

Общие вопросы терапии

Не существует рандомизированных клинических исследований, позволяющих оценить терапевтические вмешательства при ИЗЛ у детей, что связано с ограниченным числом больных и невозможностью проведения плацебо контролируемых исследований по этическим причинам. Лечебные подходы зависят от нозологической формы ИЗЛ.

Младенцам с ИЗЛ при выписке из стационара обязательно должна проводиться оценка потребности в домашней кислородотерапии и целевого уровня SpO_2 . Для определения уровня SpO_2 следует использовать данные пульсоксиметрии, а

не показатели образцов артериальной крови. При этом детям должны проводиться измерения SpO_2 , по крайней мере, в течение 6-12 часов, обязательно как во время сна, так и во время бодрствования и кормления. Нижняя граница SpO_2 должна быть зарегистрирована как минимум в течение 95% времени от всей продолжительности записи показателей. Нет необходимости контролировать уровень CO_2 в домашних условиях. В настоящее время не существует четких данных о целевых уровнях SpO_2 у детей с ИЗЛ, однако считается, что необходимо поддерживать SpO_2 более 90-92%, у пациентов с легочной гипертензией – более 92-94%. При гипоксемии используется длительная кислородотерапия, которая может продолжаться месяцы и годы. Решение о необходимости проведения домашней кислородотерапии должны принимать педиатры стационарного звена, а не участковые врачи. Пациентам, у которых обнаруживается снижение уровня SpO_2 лишь на короткое время, кислородные концентраторы не требуются. Портативные концентраторы кислорода необходимы детям, у которых отмечаются десатурации как в ночное, так и в дневное время. Предпочтительнее использование низкой скорости потока кислородно-воздушной смеси через назальные канюли.

Необходимо адекватное питание, с учетом затрат на работу дыхания, для коррекции потери веса. Затруднения при питании, связанные с одышкой, могут требовать зондового питания или гастростомы. В качестве продукта нутритивной поддержки при белково-энергетической недостаточности (БЭН) для обеспечения адекватного питания детям с задержкой темпов физического развития, после расчета потребностей в основных нутриентах, могут использоваться высокобелковые, высококалорийные смеси, например, preNAN® STAGE 0 (Nestle, Германия) – готовая к применению жидкая смесь на основе частично-гидролизованного белка. В дальнейшем, у детей старше 12 месяцев возможно применение продукта Пептамен Юниор (Nestle, Швейцария), содержащего 100 ккал в 100 мл, 2,9 грамм белка на 100 мл, частично-гидролизированный сывороточный белок.

Для зондового питания детей старше 12 месяцев, в зависимости от потребностей ребенка, можно использовать современные изо- или гиперкалорийные специализированные смеси. Примером изокалорийной смеси является Пептамен Юниор (Nestle, Германия), а в качестве гиперкалорийной смеси можно использовать Пептамен Юниор Эдванс (Nestle,

Германия), содержащий 150 ккал в 100мл, 4,5 грамма белка в 100 мл, гидролизованый белок молочной сыворотки, среднепочечные триглицериды.

Важное значение имеют лечение ГЭР и профилактика аспирации желудочного содержимого, что часто имеет место у младенцев с ИЗЛ, защита от респираторных инфекций. Возможна активная иммунизация с использованием моноклональных антител для профилактики РСВ-инфекции (паливизумаб). Необходима минимизация вредных воздействий окружающей среды, в частности, пассивного курения и воздушных поллютантов. При развитии легочной гипертензии проводится ее терапия.

Новые терапевтические подходы к лечению детей с ИЗЛ включают генную терапию, а также использование стволовых клеток и антифиброзных препаратов. В доклинических исследованиях изучалась генная коррекция наследственного ЛАП, ассоциированного с мутациями в генах *CSF2RA* и *SFTPB*, в то время как стволовые клетки использовались для коррекции легочного альвеолярного протеиноза на моделях мышей с дефицитом *CSF2RB*. Антифибротические препараты (пирфенидон и нинтеданиб) в настоящее время одобрены для лечения ИЛФ у взрослых, поскольку они способны замедлять темпы снижения форсированной жизненной емкости легких. Легочный фиброз описан только у небольшой части детей с ИЗЛ, в отличие от ИЗЛ взрослых. У детей обнаруживается меньше фиброзных изменений, меньшее отложение коллагена и разрушение паренхимы, однако антифибротическая терапия также как и у взрослых может оказать хороший эффект в терапии ИЗЛ. В настоящее время продолжаются исследования по расширению показаний для использования данных препаратов у детей, проводится первое клиническое испытание нинтеданиба для детей с фиброзом при ИЗЛ.

Прогноз

Прогноз болезни зависит от этиологии ИЗЛ. Формы ИЗЛ, характерные для детей первых лет жизни, такие как НЭКГМ и ЛИГ, имеют благоприятный прогноз, не требуют специального лечения и заканчиваются выздоровлением. Болезни, связанные с врожденным дефицитом белков сурфактанта могут иметь неблагоприятный прогноз для жизни в неонатальном периоде.

Прогностически неблагоприятное течение ИЗЛ с высокой вероятностью летального исхода установлено при диффузных нарушениях развития легкого (табл. 5.9).

Таблица 5.9
Клинические, гистологические и генетические особенности
диффузных нарушений развития легких
 [Vincent M. и др., 2019]

Показатели	АКД/НРЛВ	АД	ВАД
Клинические особенности			
ЗВУР плода	-	возможна	+
Гестационный возраст	Доношенные >90%	Доношенные 80%	Доношенные 50%
Манифестация симптомов	24-48 ч	< 24 ч	24-48 ч
Исход заболевания	Смерть в первые часы/дни	Смерть в первые часы/дни	Смерть в первые недели, некоторые выживают
Гипоксемия	Рефрактерная	Рефрактерная	Умеренная
Респираторный ацидоз	+	+	-
ЛАГ	+	+	+
Генетические особенности			
Ген	FOXF1	TBX4, FGF10, FGFR2	TBX4, FGF10
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный
Гистологические особенности			
Легочная гипоплазия	-	Тяжелая	-
Фаза развития легкого	Каналикулярная	Псевдо-гlandулярная	Каналикулярная/ ранняя саккулярная
Альвеолы	+	-	+, но не до конца сформированы
Ацинарные структуры	+	-	Симплификация, снижено количество
Смещение легочных вен	+	-	-
Лимфангиоэктазы	+	-	редко
Внелегочные пороки развития			
Желудочно-кишечный тракт	+	+	+

Показатели	АКД/НРЛВ	АД	ВАД
Мочеполовая система	+	+	+
Сердечно-сосудистая система	+	+	+
Костно-мышечная система	-	+	+
ЛОР-органы	-	-	+
Кожа	-	+	+
Лицевой дисморфизм	-	+	-

Примечания: АД – ацинарная дисплазия, АКД/НРЛВ – альвеолярно-капиллярная дисплазия с нарушением расположения легочных вен, ВАД – врожденная альвеолярная дисплазия, ЗВУР – задержка внутриутробного роста, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

L.L. Fan с колл. с учетом данных о неблагоприятных прогностических факторах ИЗЛ у детей была предложена шкала оценки тяжести данных заболеваний (табл. 5.10). 60-месячная выживаемость пациентов, находящихся на 2, 3, 4 ступенях заболевания, составила 76%, в то время как на 5 ступени – только 38%. Таким образом, легочная гипертензия является неблагоприятным прогностическим фактором у детей с ИЗЛ.

Таблица 5.10
Оценка тяжести при детских ИЗЛ [Fan L.L. с колл., 1998]

Ступени тяжести	Симптомы	Гипоксемия (SpO ₂ <90%) во сне или при физической нагрузке	Гипоксемия (SpO ₂ <90%) в покое	Легочная гипертензия
1	Нет	Нет	Нет	Нет
2	Да	Нет	Нет	Нет
3	Да	Да	Нет	Нет
4	Да	Да	Да	Нет
5	Да	Да	Да	Да

В настоящее время нет стандартизированных правил для последующего наблюдения за детьми с ИЗЛ, поскольку тактика ведения пациента зависит, главным образом, от этиологической формы ИЗЛ, клинического состояния ребенка, а также количества и тяжести обострений.

Список литературы

1. Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Коган Е.А. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение. Под ред. А.В. Аверьянова. М.: Медицинское информационное агентство, 2016: 248.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Цыгина Е.Н., и др. Первичная цилиарная дискинезия у детей. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (1): 20–31.
3. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Колтунов И.Е. Респираторные заболевания у детей с синдромом Дауна. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2016; 96 (2): 58-64.
4. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Ашерова И.К., и др. Нейроэндокринная гиперплазия младенцев: обзор литературы и серия наблюдений. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97 (2): 68-76.
5. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А. Педиатрические интерстициальные заболевания легких: дети – не маленькие взрослые. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2015; 94 (4): 171-176.
6. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких. Педиатр. 2016; 7 (2): 104-112.
7. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю. Легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями легких и гипоксемией. Руководство по легочной гипертензии у детей. Под ред. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевского, М.А. Школьниковой. М., 2013: 241-270.
8. Жесткова М.А., Мамаева Е.А., Овсянников Д.Ю. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А (FLNA). Росс. вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66 (3): 20-26.
9. Клинические рекомендации по диагностике первичной цилиарной дискинезии. Пульмонология. 2017; 27 (6): 705–731.
10. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев. М.: РУДН, 2014: 182.
11. Овсянников Д.Ю., Степанова Е.В., Беляшова М.А. Торакоасфиктическая дистрофия (синдром Жена). Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2015; 94 (4): 69-77.

12. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Бойцова Е.В., и др. Структура интерстициальных заболеваний легких у детей первых двух лет жизни. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2016; 95 (1): 72-81.
13. Овсянников Д.Ю., Карпенко М.А., Жесткова М.А., и др. Трудности диагностики и ведения пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (4): 78-87.
14. Овсянников Д.Ю., Алексеева О.В., Тания Р.В., и др. Клинико-рентгенологическая и морфологическая диагностика альвеолярного микролитиаза у младенца (клиническое наблюдение). *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (5).
15. Панченко А.С., Рогалева Т.Е., Макарова Н.А. и др. Сложный случай интерстициального заболевания легкого у новорожденного. *Status praesens. Педиатрия и неонатология*. 2021; 1 (74):61-67.
16. Петряйкина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., и др. Современные представления об облитерирующем бронхолите у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (2): 255-262.
17. Родина Ю.А., Терещенко Г.Н., Абрамов Д.С., Щербина А.Ю. Подходы к диагностике и терапии интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2018; 97 (5): 130-140.
18. Салугина С.О. Интерстициальные поражения легких при аутовоспалительных заболеваниях. Синдром SAVI. В кн.: Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. Клинические варианты интерстициальных болезней легких в детском возрасте. М.: Медпрактика-М., 2021: 219-228.
19. Спичак Т.В. Облитерирующий бронхолит в детском возрасте – это болезнь или синдром? *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2016; 95 (4): 124-130.
20. Сустер С.С., Моран Ц. Интерпретация биопсий легкого. Пер. с англ. под ред. А.Л. Черняева, М.В. Самсоновой. М.: Практическая медицина, 2021: 472.
21. Царева Ю.А., Зрячкин Н.И., Кузнецова М.А. Первичная цилиарная дискинезия – синдром неподвижных ресничек. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(4): 237-245.

22. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016; 47(4): 1103–1112.
23. Bush A., Griese M., Seidl E., et al. Early Onset Children's Interstitial Lung Diseases: Discrete Entities or Manifestations of Pulmonary Dysmaturity? *Paediatr Respir Rev.* 2019; 30: 65-71.
24. Bush A., Gilbert C., Gregory J., et al. Interstitial lung disease in infancy. *Early Hum Dev.* 2020; 150: 105186.
25. Deterding R.R., Brody A.S., Hagood J.S., Young L.R. Round table discussion: children's interstitial lung diseases. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology .* 2010; 23(1): 91-95.
26. Dishop M.D. Diagnostic pathology of diffuse lung disease in children. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology .* 2010; 23(1):69-84.
27. Fan LL, Kozinetz CA , Deterding RR , Brugman SM . Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. *Pediatrics* 1998; 101: 82–85 .
28. Ferraro V.A., Zanconato S., Zamunaro A., Carraro S. Children's Interstitial and Diffuse Lung Diseases (ChILD) in 2020. *Children (Basel).* 2020; 7 (12): 280.
29. Guillerman R.P. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology .* 2010; 23(1): 43-69.
30. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S., et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188 (3): 376–394.
31. Langston C., Dishop M.K. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. *Pediatr Dev Pathol.* 2009; 12 (6): 421-37.
32. Liang T., Vargas S.O., Lee E.Y. Childhood Interstitial (Diffuse) Lung Disease: Pattern Recognition Approach to Diagnosis in Infants. *AJR Am J Roentgenol.* 2019; 5: 1-10.
33. Liptzin D.R., Pickett K., Brinton J.T., et al. Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy. Clinical Score and Comorbidities. *Ann Am Thorac Soc.* 2020; 17 (6): 724-728.
34. Mullowney T., Manson D., Kim R. et al. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2014; 134 (6): 1160-1166.

35. Porter H.J. Pulmonary hypoplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81: 81–83.
36. Thacker P.G., Vargas S.O., Fishman M.P., et al. Current Update on Interstitial Lung Disease of Infancy: New Classification System, Diagnostic Evaluation, Imaging Algorithms, Imaging Findings, and Prognosis. *Radiol Clin North Am.* 2016; 54 (6): 1065-1076.
37. Sasaki E., Byrne A.T., Phelan E., et al. A review of filamin A mutations and associated interstitial lung disease. *Eur J Pediatr.* 2019; 178 (2): 121-129.
38. Schrader M, Schwerk N. *Living with chILD. An Information Booklet for Parents and Relatives of affected Children.* chILD EU, ChILD Lung Foundation, 2015: 96.
39. Suhrie K., Pajor N.M., Ahlfeld S.K., et al. Neonatal lung disease associated with *TBX4* mutations. *J. Pediatr.* 2019; 206: 286–292.
40. Vincent M, Karolak JA, Deutsch G, et al. Clinical, Histopathological, and Molecular Diagnostics in Lethal Lung Developmental Disorders. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2019; 200(9): 1093–1101.
41. Young LR. Classification of diffuse lung disease (interstitial lung disease) in infants and children. <https://www.uptodate.com> (дата обращения: 12.06.2021).

Глава 6

Бронхолегочная дисплазия

Определение и эпидемиология

БЛД – гетерогенное хроническое диффузное (интерстициальное) заболевание легких, развивающееся у недоношенных новорожденных, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и/или 36 недель ПКВ, опасное развитием осложнений, характеризующееся регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка при пожизненной персистенции морфологических изменений легочной ткани и нарушений ФВД.

Заболеваемость БЛД обратно пропорциональна ГВ и массе тела при рождении, среди детей с ЭНМТ при рождении БЛД развивается у 35-80%, при ОНМТ у 7-30% детей. В настоящее время в развитых странах БЛД редко встречается у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении более 1200 грамм и ГВ старше 30 недель. Средний ГВ большинства детей, у которых развивается БЛД, в современных условиях составляет 28 недель; подавляющее большинство больных (75%) приходится на детей с ЭНМТ.

Этиология, патогенез и патоморфология

К факторам риска развития БЛД относятся следующие:

- генетическая, эпигенетическая предрасположенность, мужской пол, незрелость и задержка развития легких, недостаточность сурфактанта у детей с ЭНМТ и ОНМТ, ГВ менее 30 недель, задержка внутриутробного роста (ЗВУР) плода, незрелость антиоксидантной системы;

- ИВЛ более 3 суток с $FiO_2 > 0,5$ и пиковое давление вдоха $PIP > 30$ см вод. ст., СРАР, другие методы респираторной терапии новорожденных;

- курение, хориоамнионит у матери, колонизация и инфекция респираторного тракта недоношенных новорожденных, вызванная *Ureaplasma urealyticum*, цитомегаловирусом, врожденная, ИВЛ-ассоциированная пневмония, сепсис;

- синдромы утечки воздуха (пневмоторакс, интерстициальная эмфизема легких, пневмомедиастинум);

- отек легких в результате избыточного объема инфузионной терапии, нарушения выведения жидкости, гемодинамически значимого открытого артериального протока (ОАП);

- недостаточная энергетическая ценность питания и повышенная энергетическая потребность у детей, находящихся на ИВЛ, гиповитаминозы, низкие темпы роста, ГЭР.

Комбинированное воздействие первичного респираторного заболевания (РДСН, пневмония), агрессивной интенсивной терапии и системной воспалительной реакции на незрелые легкие недоношенного ребенка нарушает процесс формирования и роста альвеол, в том числе вследствие аномальной репарации. Респираторная терапия проводится недоношенным младенцам в каналикулярной или сакулярной фазе развития легких. Механизмы вентилятор-ассоциированного повреждения легких включают баротравму, волюмотравму, ателектотравму и биотравму. Некроз эпителия дыхательных путей, воспаление и интерстициальный отек переходят в облитерирующий бронхолит с развитием перибронхиального и альвеолярного фиброза. Повреждение эпителия и гипертрофия мышечного слоя бронхиол вызывают нарушение распределения газа в легких, образование «воздушных ловушек», развитие ателектазов и эмфиземы. Снижается растяжимость легких, увеличивается сопротивление дыхательных путей и работа дыхания. Недоразвитие, сужение просвета легочных капилляров и гипертрофия стенки сосудов ведет к легочной гипертензии и легочному сердцу.

В связи с совершенствованием техники респираторной терапии и выхаживания увеличилось количество выживших глубоко недоношенных детей и повсеместно стали регистрироваться случаи развития БЛД у младенцев, не нуждавшихся в высоких концентрациях кислорода, длительной оксигенотерапии, ИВЛ и не имевших РДСН. Это послужило основанием для выделения так называемой новой БЛД, развивающейся у детей с ЭНМТ, ГВ 24-28 недель при рождении, в том числе после применения сурфактанта. При новой БЛД происходит нарушение роста и развития альвеол, сосудов малого круга кровообращения, уменьшение количества альвеол с истонченными септами и капилляров при минимально выраженном фиброзе.

Диагностика

Клиническая картина и физикальное исследование

Начало развития БЛД можно предположить обычно к 1014 дню жизни, когда у ребенка, находящегося на ИВЛ или получающего другую респираторную терапию по поводу РДСН, отсутствует положительная динамика, начинает развиваться

задержка жидкости, стойкая дыхательная недостаточность, в ряде случаев после первичного улучшения и периода без кислородозависимости – бронхиальная обструкция.

Кожные покровы бледные, с цианотичным оттенком. Грудная клетка вздута, выявляются тахипноэ до 80-100 в минуту, одышка с втяжениями уступчивых мест грудной клетки, удлинненным выдохом; аускультативно – ослабление дыхания, крепитация, проводные, сухие свистящие, влажные мелкопузырчатые хрипы. У части пациентов с БЛД возможен стридор, при его развитии требуется исключение постинтубационного повреждения и другой патологии гортани. Типичны приступы апноэ с цианозом и брадикардией, сердечной недостаточностью вследствие обструкции дыхательных путей, острого легочного сердца с открытием артерио-венозных шунтов в легких или ишемии миокарда, требующие увеличения FiO_2 . При развитии сердечной недостаточности присоединяются кардиомегалия, гепатоспленомегалия, периферические отеки. Легочное сердце должно быть заподозрено, когда имеет место кардиомегалия, выслушиваются шум трикуспидальной регургитации, акцент II тона на легочной артерии.

Низкая прибавка в весе, несмотря на гиперкалорийную диету или парентеральное питание, – надежный маркер эпизодов гипоксемии, потребности продолжения кислородотерапии. Описывают характерный неврологический статус ребенка с БЛД, проявляющийся движениями, сходными с экстрапирамидальными, в том числе по типу дискинезий, затрагивающих орально-буккальные отделы.

Лабораторные исследования

В общем клиническом анализе крови в неонатальном и ближайшем к нему периоде выявляются анемия, нейтрофилез и эозинофилия. Биохимический мониторинг, выявляющий гипонатриемию, гипокалиемию, гипохлоремию, гипокальциемию, особенно важен при терапии диуретиками, системными ГКС, аминокликозидами и гликопептидами у недоношенных новорожденных. Когда результаты обследований свидетельствуют о наличии легочной гипертензии, измерение уровней мозгового натрийуретического пептида (BNP) или NT-proBNP исходно и в динамике может помочь в оценке состояния сердечно-сосудистой системы.

При исследовании КОС определяются респираторный ацидоз, гиперкапния. Определение pH и $PaCO_2$ проводится при исследовании капиллярной крови, однако определение PaO_2 в капилляр-

ной крови всегда дает ложно низкие значения, поэтому контроль уровня оксигенации проводится с помощью транскутанной пульсоксиметрии, позволяющей определить уровень SpO_2 .

Обзорная рентгенография органов грудной клетки

Типичные рентгенологические изменения (низкое стояние диафрагмы, широкие межреберные промежутки, вздутие легких, о чем свидетельствует сумма задних отрезков ребер с двух сторон более 14; линейные уплотнения, чередующиеся с зонами просветления за счет эмфиземы; мигрирующие ателектазы, неравномерность вентиляции) появляются обычно на 3-4 неделе жизни (рис. 5А). Рентгенологические изменения у детей с новой БЛД представлены в большинстве случаев лишь равномерным затемнением («затуманенностью», рис. 5Б). Дополнительные изменения на рентгенограммах появляются при развитии легочного сердца (кардиомегалия).

Компьютерная томография органов грудной клетки

КТ легких может потребоваться детям с БЛД в следующих случаях: 1) при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, например, ИЗЛ, персистирующей интерстициальной эмфиземой легких; 2) повторных пневмотораксах; 3) задержке клинического выздоровления и персистенции респираторных симптомов, необъяснимых тяжестью БЛД; 4) необходимости верификации хронического заболевания легких в исходе БЛД, например, при подозрении на развитие облитерирующего бронхолита; 5) для исключения врожденных пороков развития легких. КТ-семиотика БЛД характеризуется областями повышенной прозрачности (деструктивная, гипопластическая, викарная эмфизема), чередующимися с линейными транспульмональными и треугольными субплевральными, как при организуемой пневмонии, затемнениями.

Эхокардиография, катетеризация сердца и тест на вазореактивность

Проводится в режиме доплер-ЭхоКГ с определением кровотока через ОАП и для диагностики легочной гипертензии. Для подтверждения наличия легочной гипертензии у пациентов с формирующейся/сформированной БЛД рекомендуется раннее выполнение ЭхоКГ недоношенным детям с тяжелым РДС, ПЛГН,

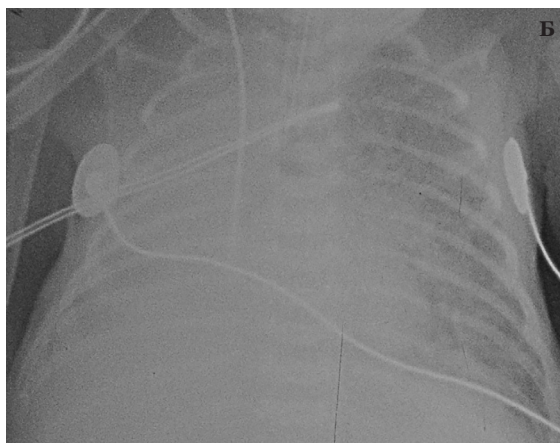


Рисунок 5

БЛД на рентгенограммах органов грудной клетки.

А – Рентгенограмма органов грудной клетки недоношенной девочки с классической формой БЛД на 24-е сутки жизни: вздутие (гиперинфляция), деформация сосудистого рисунка, лентообразные уплотнения (признаки фиброза), чередующиеся с очаговыми просветлениями

Б – Рентгенограммы органов грудной клетки больной с новой БЛД, 28-е сутки жизни: гомогенное затемнение («затуманенность») легочной ткани, тень средостения отчетливо не определяется, признаков гиперинфляции, фиброза не отмечается

которым необходимы длительная ИВЛ, а также дополнительная кислородная терапия, в особенности с $\text{FiO}_2 > 0,3$. В большей степени это касается тех новорожденных, у которых во время беременности развились маловодие и ЗВУР плода, являющаяся фактором риска развития тяжелой легочной гипертензии и неблагоприятного исхода. Недоношенные новорожденные с меньшим ГВ (менее 26 недель) находятся в группе более высокого риска развития поздней легочной гипертензии. Кроме того, на предмет легочной гипертензии должны быть обследованы новорожденные без выраженного клинического улучшения, что проявляется в виде сохранения и/или усиления потребности в кислороде с высоким FiO_2 , с рецидивирующей гипоксемией. Другим способом скрининга легочной гипертензии является проведение ЭхоКГ каждому пациенту с БЛД, в 36 недель ПКВ нуждающемуся в кислородотерапии.

Проведение катетеризации сердца и теста на вазореактивность рекомендуется пациентам с БЛД в сложных диагностических случаях. Кислород является «препаратом выбора» для оценки реактивности сосудов легких (появляется вазодилатация), легко и безопасно применимым медикаментом.

Диагностические критерии и классификация

Общепринятых критериев диагностики БЛД в мире нет. Различные критерии диагностики используются различными центрами. Ключевым признаком, по которому, отличаются критерии диагностики БЛД, является возраст сохранения кислородозависимости – 28 суток жизни, 36 недель (используется большинством центров) или 40 недель ПКВ.

Критерии диагностики БЛД включают в себя следующие:

- недоношенность (ГВ < 37 недель);
- стойкое паренхиматозное поражение легких, подтверждаемое при исследовании газов крови (гипоксемия, гиперкапния) и проведении рентгенографии органов грудной клетки (снижение пневматизации, эмфизема, лентообразные уплотнения);
- потребность в инвазивной/неинвазивной ИВЛ, СРАР, дотации кислорода через назальные канюли в 28 суток жизни и/или 36 недель ПКВ с $\text{FiO}_2 > 0,21$ в течение более 3 последовательных дней для поддержания уровня SpO_2 в диапазоне 90-95% (исключая новорожденных, которым ИВЛ проводится по поводу другого заболевания дыхательных путей или других заболеваний, связанных с поражением дыхательного центра, нервно-мышечными заболеваниями).

Диагноз БЛД может быть установлен на аутопсии у детей в возрасте с 14 дней жизни до 36 недель ПКВ в случае летального исхода, обусловленного стойким паренхиматозным поражением легких и дыхательной недостаточностью, которую нельзя объяснить другими причинами (например, некротизирующим энтероколитом, внутрижелудочковым кровоизлиянием, сепсисом и т.д.).

Согласно критериям рабочей группы по БЛД Национального Института детского здоровья и развития человека (NICHD), Национального института легких, крови и сердца (NHLBI) и Офиса редких болезней (ORD) США (2001), тяжесть и дальнейшее течение БЛД определяет степень кислородозависимости, оцененная в 36 недель ПКВ (у детей, родившихся с ГВ менее 32 недель), на 56 день жизни (у детей с ГВ более 32 недель) или при выписке, если она наступит раньше. Предлагается оценивать тяжесть заболевания в зависимости от потребности в респираторной терапии в указанном возрасте (табл. 6.1), наличия осложнений (табл. 6.2).

Таблица 6.1
Классификация бронхолегочной дисплазии по тяжести
[Jobe A.H., Bancalari E., 2001]

Степень тяжести БЛД	Диагностические критерии для детей различного гестационного возраста при рождении	
	Гестационный возраст	
	<32 недель	≥32 недель
	Время и условия оценки	
	36 недель постконцептуального возраста или выписки домой (что наступит раньше)	От 28 до 56 дней после рождения или при выписке домой (что наступит раньше)
	Терапия кислородом более 21% в течение 28 сут*	
Легкая БЛД	Дыхание комнатным воздухом в 36 недель или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56-й день или при выписке
Среднетяжелая БЛД	Потребность в кислороде менее 30% в 36 недель или при выписке	Потребность в кислороде менее 30% на 56-й день жизни или при выписке
Тяжелая БЛД	Потребность в кислороде более 30% и/или PPV, NCPAP** в 36 недель или при выписке	Потребность в кислороде более 30% и/или PPV, NCPAP на 56-й день жизни или при выписке

Примечания: *за одни сутки лечения принимают кислородотерапию продолжительностью не менее 12 ч.; ** PPV (positive pressure ventilation) – вентиляция под положительным давлением NCPAP (nose continuous positive airway pressure) – постоянное положительное давление в дыхательных путях через назальные канюли.

Таблица 6.2
Осложнения бронхолегочной дисплазии и их диагностические критерии

Осложнение	Диагностические критерии
Хроническая дыхательная недостаточность	I степени при SpO ₂ 90-94%, II степени при SpO ₂ 75-89%, III при SpO ₂ ниже 75%
Белково-энергетическая недостаточность	Масса тела ниже 10 перцентиля по оценочным перцентильным таблицам физического развития Intergrowth-21
Легочная гипертензия	Систолическое давление в легочной артерии выше 36 мм рт. ст. при проведении доплер-эхокардиографии, косвенные эхокардиографические признаки легочной гипертензии, среднее давление выше 25 мм рт. ст. при проведении катетеризации правых отделов сердца,
Легочное сердце	Гипертрофия, дилатация правых отделов сердца при эхокардиографии
Системная артериальная гипертензия	Артериальное давление выше 95 перцентиля по перцентильным таблицам артериального давления

В 2016 г. NICHD (США) был проведен семинар по БЛД, на котором предложен новый проект определения и классификации БЛД, учитывающий новые методы неинвазивной ИВЛ, не включенные в предыдущие определения. Предлагается использовать новые термины: «степень тяжести I, II, III», при этом степень III относится к наиболее тяжелой форме БЛД (табл. 6.3).

В настоящее время при формулировке диагноза выделение формы заболевания (классическая или новая БЛД) представляется нецелесообразным, так как в практической деятельности точное разделение данных форм затруднительно. Диагноз БЛД устанавливается до достижения ребенком 2 лет, после этого возраста при формулировке диагноза заболевание указывается как имевшее место в анамнезе.

Профилактика и лечение

Цели профилактики и лечения БЛД – минимизация повреждения легких, предупреждение гипоксемии, купирование интерстициального отека легких, воспаления, бронхиальной обструкции, поддержание роста и стимуляция репарации легких.

Таблица 6.3
Предполагаемые уточнения для определения
бронхолегочной дисплазии
 [Хиггинс Р.Д. и др., 2019]

Состояние недоношенного новорожденного (гестационный возраст <32 недель) с БЛД характеризуется стойким паренхиматозным поражением легких, рентгенографическим подтверждением паренхиматозного поражения легких и в ПКВ, равном 36 недель, ему требуется один из следующих диапазонов FiO ₂ /уровней кислорода/концентрацией O ₂ (%) в течение > 3 последовательных дней для поддержания уровня насыщения артериальной крови кислородом в диапазоне 90-95%					
Степень тяжести	Инвазивная ИРВ*	НСРАР, NIPPV или назальная канюля со скоростью потока > 3 л/мин	Назальная канюля со скоростью потока от 1 до <3 л/мин	Подача кислорода	Скорость потока через назальную канюлю < 1 л/мин
I	-	21	22-29	22-29	22-70
II	21	22-29	>30	>30	>70
III	>21	>30	-	-	-

*Значения указаны в процентах. СРАР (continuous positive airway pressure) – респираторная поддержка с постоянным положительным давлением в дыхательных путях; ИРВ (intermittent positive pressure ventilation) – перемежающаяся ИВЛ с положительным давлением; НСРАР – респираторная поддержка через назальные канюли с постоянным положительным давлением в дыхательных путях; NIPPV (non-invasive positive pressure ventilation) – неинвазивная вентиляция с положительным давлением.

Респираторная терапия, кислородотерапия, гемотрансфузии

ИВЛ необходимо проводить с параметрами, обеспечивающими РаСО₂ на уровне 60-65 мм рт. ст., а РаО₂ – 50-70 мм рт. ст. Снижение частоты ИВЛ и начало отлучения от аппарата ИВЛ не следует начинать до тех пор, пока новорожденный не начнет стабильно прибавлять массу тела. После прекращения ИВЛ ребенка экстубируют и переводят на НСРАР или оксигенацию через назальные канюли.

Когда потребность в кислороде станет ниже 30%, то можно переходить на низкопоточную (<1 л/мин) оксигенацию с помощью носовых канюль. При всех способах респираторной терапии рекомендуют поддерживать уровень SpO₂ 90–92%,

а для детей с легочной гипертензией – 93-95%. Снижение $SpO_2 < 90\%$ недопустимо, поскольку низкое PaO_2 увеличивает летальность.

Непрерывная долгосрочная кислородотерапия показана пациентам с БЛД, осложненной хронической дыхательной недостаточностью II степени (при $SpO_2 < 90-92\%$) либо легочной гипертензией – при $SpO_2 < 92-94\%$, показателе СДЛА по данным ЭхоКГ $1/2-2/3$ от системного систолического артериального давления. Кислородотерапия является терапией выбора и наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии легочной гипертензии, обеспечивая легочную вазодилатацию и уменьшение легочного сосудистого сопротивления. При невозможности выписки ребенка без дополнительного кислорода следует исключить легочную гипертензию, ГЭР, эпизоды микроаспирации, не диагностированные болезни сердца.

Концентраторы кислорода необходимы детям, у которых отмечаются десатурации как в ночное, так и в дневное время. Кислородотерапия у пациентов с хронической гипоксемией должна быть постоянной, длительной, сопровождаться продолжительной пульсоксиметрией и может проводиться в домашних условиях с помощью концентраторов кислорода. Предпочтение следует отдать кислородотерапии через назальные канюли для поддержания SpO_2 на уровне не ниже 90-92%, а у детей с легочной гипертензией/легочным сердцем – не ниже 92-94%, причем уровни SpO_2 должны быть стабильны во время кормления, сна и бодрствования.

Если кислородозависимые дети без легочной гипертензии могут поддерживать SpO_2 в пределах более 90-92% при дыхании комнатным воздухом в течение 2 часов, а скорость потока кислорода через носовые канюли составляет менее 0,1-0,2 л/мин, то их можно с успехом отлучать от дополнительного кислорода во время бодрствования. Если показатели SpO_2 в пределах нормы, прекращают кислородотерапию во время бодрствования, но продолжают во время сна, при этом ведется мониторинг ее значений с записью на протяжении всей ночи. Нормальные значения SpO_2 во время сна являются критерием для отмены кислородотерапии.

Гемотрансфузия эритроцитарной массы показана при гематокрите менее 30-35% в зависимости от потребности в ИВЛ/кислородотерапии.

Нутритивная поддержка

Выздоровление при БЛД возможно только при адекватном процессе роста легких, который, в свою очередь, во многом зависит от адекватности нутритивной поддержки. Адекватное питание играет роль и в предупреждении формирования БЛД. В этой связи важным является ограничение объема поступающей с питанием жидкости, поскольку у детей с БЛД избыточная нагрузка жидкостью (150-190 мл/кг в сутки) может сопровождаться отеком легочной ткани, увеличением резистентности дыхательных путей и необходимостью назначения более жестких параметров ИВЛ. С целью снижения риска развития БЛД, особенно у детей с функционирующим ОАП, предлагается уменьшать объем жидкости до 80-100 мл/кг в первые сутки с последующим увеличением до 135-150 мл/кг в сутки, детям с развившейся БЛД не рекомендуется превышать объем 135 мл/кг в сутки.

Патогенез БЛД, включающий в себя усиленную работу дыхательной мускулатуры, провоспалительный статус, а также потребность в развитии легких при одновременном течении процессов репарации поврежденной легочной ткани, предопределяет высокую потребность таких детей в энергии. В зависимости от степени тяжести БЛД количество энергии, которое должен получать ребенок, может варьировать в пределах 120-150 ккал в сутки (в период острых проявлений – от 140 ккал/кг в сутки при одновременном обеспечении адекватным количеством белка от 3,5 г/кг в сутки). Жировая составляющая питания ребенка является важным энергетическим субстратом, а также источником незаменимых жирных кислот и жирорастворимых витаминов. При энтеральном питании назначение недоношенным детям жиров в количестве 4,8-6,6 г/кг в сутки выглядит обоснованным. Относительно высокое содержание жиров в рационе детей с БЛД имеет и другое преимущество, связанное с более низкой продукцией CO₂. Важно раннее начало минимального энтерального питания (с 0,1-1,0 мл/кг в сутки) не только для снижения частоты развития БЛД, но и для обеспечения трофики кишечника, а также стимуляции сосания, так как в последующие месяцы могут возникнуть трудности при кормлении через соску.

Вскармливание грудным молоком снижает риск развития БЛД, что еще раз подчеркивает необходимость максимально раннего назначения грудного молока недоношенным детям. Для адекват-

ного обеспечения нутриентами и энергией детей с БЛД грудное молоко требуется обогащать, с этой целью лучше использовать мультикомпонентные фортификаторы, которые, помимо белка и энергии, позволяют обеспечить ребенка важными функциональными компонентами питания, такими как докозагексаеновая кислота (ДГК). Способность ДГК снижать уровень воспаления является важной как с точки зрения предупреждения, так и лечения БЛД. В клинических исследованиях было показано, что увеличение риска формирования БЛД было ассоциировано с низкими концентрациями ДГК у недоношенных детей. Фортификация грудного молока проводится до 52 недель ПКВ с учетом нутритивного статуса ребенка, по показаниям (масса ребенка менее 25 перцентиля с учетом скорректированного возраста, БЭН – дефицит массы тела более 10%, дефицит массы по отношению к росту в сочетании с лабораторными признаками дефицита белка, анемии, остеопении) фортификатор можно использовать дольше. Кормление обогащенным грудным молоком после выписки, по сравнению с необогащенным, достоверно увеличивало набор веса, прирост окружности головы и длины тела, а также минеральный состав костной ткани и зрительную функцию к 12 месяцам скорректированного возраста.

Примером мультикомпонентного фортификатора является preNAN[®] FM85 (Nestle, Германия), к достоинствам которого, помимо способности обогащать грудное молоко дополнительным количеством белка и энергии, можно отнести особенность белкового компонента, представленного частично-гидролизованной сывороточными белками, а также наличие в составе комплекса витаминов, микро- и макронутриентов (включая цинк, селен, йод, железо, фосфор), а также набора полиненасыщенных жирных кислот, включая ДГК. Удобство разведения (на 25 мл грудного молока) является важным с точки зрения практического использования при работе с небольшими объемами грудного молока.

В случае искусственного вскармливания встает вопрос выбора детской молочной смеси, которая максимально отвечала бы требованиям, предъявляемым к нутритивной поддержке детей с БЛД. Возможностью обеспечения максимального количества белка и калорий в ограниченном объеме обладает смесь preNAN[®] Stage 0 (Nestle, Германия) – готовая к применению жидкая смесь, в которой содержится 3,6 граммов частично-ги-

дроллизированных сывороточных белков на 100 ккал, полный набор витаминов, микро- и макроэлементов, полиненасыщенных жирных кислот. По мере роста ребенка потребность в энергии и нутриентов уменьшается, что в случае искусственного вскармливания требует замены используемой смеси на новую, содержащую меньшее количество белка, энергии и нутриентов. Удобным в этой связи представляется использование смеси preNAN® (Nestle, Германия), которую можно использовать в двух стандартных разведениях – 80 ккал/100 мл и 70 ккал/100 мл. Такая особенность продукта позволяет изменять нутриентную обеспеченность ребенка без необходимости смены смеси. Плавное изменение соотношения белка и небелковых калорий в питании от 4 и более грамм/100 ккал у наименее зрелых недоношенных до 2,5 грамм/100 ккал у более зрелых позволяет моделировать композицию массы тела, характерную для здорового плода и новорожденного. В периоды повышенного потребления белка и энергии могут опять назначаться смеси с более высоким содержанием белка.

Перевод недоношенного ребенка с БЛД на смесь со стандартным содержанием нутриентов – процесс индивидуальный, при этом следует ориентироваться не только на возраст ребенка и антропометрические показатели, но и на полноту коррекции дефицитных состояний, динамику восстановления состояния легочной ткани и дыхательной функции, о чем будут свидетельствовать такие показатели, как потребность в кислородотерапии, SpO₂. Для детей с БЛД в первые два года жизни характерны высокая частота повторных госпитализаций в стационар, что подчеркивает важность профилактики респираторных инфекций, в первую очередь вирусных, которые могут быть триггерами развития бронхиальной обструкции у таких детей. В настоящее время появилась возможность использовать нутритивную поддержку в качестве составляющей комплекса мер по предупреждению респираторных вирусных инфекций у детей первого года жизни. Так, включение в состав смеси NAN® SUPREME (Nestle, Германия) двух олигосахаридов, идентичных по строению олигосахаридам грудного молока (2-фукозиллактоза и лакто-N-неотетраоза), позволило снизить к концу первого года жизни у детей, получавших эту смесь, частоту острого бронхита на 70%, а группы нозологий, определенных исследователями как «ИНДП», – на 55%.

Медикаментозная терапия

Назначение дексаметазона в связи с его противовоспалительными эффектами недоношенным детям с ОНМТ, находящимся на ИВЛ, приводит к улучшению газообмена в легких, уменьшает потребность в высоком FiO_2 и длительность вентиляции, частоту БЛД, но не снижает неонатальную смертность. За счет стимуляции дыхательного центра кофеин уменьшает потребность в ИВЛ, и опосредованно – вентилятор-ассоциированное повреждение легких, снижая частоту БЛД и продолжительность кислородозависимости, ускоряя экстубацию. У детей с БЛД назначают диуретики для улучшения растяжимости легких, уменьшения сопротивления дыхательных путей и снижения легочного сосудистого сопротивления. Для ингаляций у новорожденных используют компрессионные или мембранные небулайзеры. Ингаляционные бронхолитики включают β_2 -агонисты (сальбутамол), антихолинэргические препараты (ипратропия бромид) или их комбинацию. В табл. 6.4 обобщена информация о персонифицированной медикаментозной профилактике и терапии БЛД.

Вопрос о медикаментозной целевой терапии легочной гипертензии необходимо рассматривать у детей с БЛД и стойкой легочной гипертензией после оптимального лечения имеющегося заболевания дыхательных путей и сердца. Фармакологическую терапию необходимо начинать у пациентов с признаками выраженного повышения легочного сосудистого сопротивления и правожелудочковой сердечной недостаточности, при выявлении гипертрофии, дилатации или дисфункции правых отделов сердца, не связанных с патологией левых отделов сердца или со стенозом легочной вены, венозной легочной гипертензией.

Лекарственная терапия легочной гипертензии носит ступенчатый характер. Целесообразно использование оригинальных препаратов. В качестве препарата первого выбора используется силденафил (Ревацио). Силденафил – мощный и селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5. Дозировка силденафила: перорально стартовая доза 1-1,2 мг/кг/сут в 3-4 введения. Вопрос о назначении силденафила может рассматриваться в случае, если 4-недельная кислородотерапия для целевой $\text{SpO}_2 > 95\%$ при подтвержденной легочной гипертензии не привела к снижению показателя СДЛА при контрольном измерении или СДЛА выше 2/3 от системного

систолического давления. При отсутствии побочных эффектов (системная артериальная гипотензия, приапизм) доза может быть постепенно увеличена в течение двух недель до достижения желаемых значений СДЛА до максимальной дозы 8 мг/кг/сут под контролем ЭхоКГ. При назначении данного препарата рекомендуется постоянный контроль артериального давления и уровня оксигенации, оценить эффективность позволяет ЭхоКГ с определением показателя давления в легочной артерии.

При неэффективности при контрольной ЭхоКГ терапии силденафилом в максимальной дозе через 4 недели от начала приема препарата, развитии побочных эффектов, повышении сывороточного уровня NT-proBNP рекомендуется назначение ингибитора эндотелиновых рецепторов типа А и типа В бозентана (Траклир) в дозе 4 мг/кг/сут в два приема в качестве монотерапии или в комбинации с силденафилом.

Следующим шагом терапии, через 4-6 недель, при ухудшении или отсутствии положительной динамики, что подтверждается при катетеризации правых отделов сердца и проведении вазореактивного теста, является назначение ингаляций оксида азота в дозе 10-20 ppm.

Прогноз и дальнейшее ведение

После выписки из неонатального стационара при тяжелой БЛД могут отмечаться симптомы БЭН, дыхательной недостаточности (экспираторная или смешанная одышка, тахипноэ, при этом необходимо помнить, что до достижения ребенком массы тела 4000 грамм и ПКВ 2 месяцев в норме ЧДД может составлять до 60 в минуту) и бронхиальной обструкции (свистящие хрипы, распространенная или локальная крепитация). Проводят обязательный контроль прибавок массы и роста, психомоторного развития, лечение сопутствующей патологии командой специалистов.

Чем меньше ГВ, тем выше риск развития и степень тяжести БЛД. Дети, нуждающиеся в кислородотерапии в 36 недель ПКВ, имеют высокую вероятность того, что респираторные проблемы у них будут оставаться на протяжении первых двух лет жизни. Вместе с тем, у большинства больных с возрастом состояние улучшается. Функция легких, нарушенная на ранних этапах у больных БЛД, улучшается по мере роста дыхательных путей и формирования новых альвеол. Морфологические и соответственно резидуальные

Таблица 6.4
Показания и схемы применения лекарственных препаратов для профилактики и лечения
бронхолегочной дисплазии

Лекарственный препарат	Схема применения и дозирование	Показания
Декаметазон	<p>1-3 день 0,15 мг/кг/сут, 4-6 день 0,1 мг/кг/сут, 7-8 день 0,05 мг/кг/сут, 9-10 день 0,02 мг/кг/сут, оценка эффективности терапии декаметазоном проводится на 3-и сутки от начала лечения, в случае снижения Fio_2 снижения РР при введении декаметазона продолжается по данной схеме, при отсутствии в течение первых трех дней эффекта от введения декаметазона на 4-й день доза препарата увеличивается до 0,3 мг/кг/сут на 3 дня (4-6-й день), далее проводится снижение дозы:</p> <p>7-9-й день – 0,15 мг/кг/сут, 10-12-й день – 0,1 мг/кг/сут, 13-14-й день – 0,05 мг/кг/сут, 15-16-й день – 0,02 мг/кг/сут</p>	<p>возраст старше 14 суток; длительная зависимость от ИВЛ (более 7 суток); неудачные попытки экстубации; $\text{FIO}_2 > 0,5$; необходимость высокого РР при ИВЛ; $\text{MAP} > 7-10$ см вод. ст.; рентгенологические данные, свидетельствующие о снижении прозрачности легочной ткани; ИВЛ в 36 недель ПКВ; респираторная поддержка в 40 недель ПКВ</p>
Будесонид (Пульмикорт)	<p>500 мкг/сут в одну или две (при наличии бронхимальной обструкции) ингаляции</p>	<p>в неонатальном периоде у недоношенных детей с очень высоким риском развития БЛД; при наличии противопоказаний для назначения СГКС; у детей с тяжелой БЛД при наличии симптомов бронхимальной обструкции и очевидной клинической пользы от ИГКС в виде снижения выраженности симптомов, улучшения функции легких, снижения числа госпитализаций или обращений за неотложной медицинской помощью; подозрение на БА (эмпирическая терапия минимум 2 месяца с оценкой эффекта); БА у детей с БЛД и БЛД в анамнезе (т.е. в возрасте старше 2 лет)</p>

Лекарственный препарат	Схема применения и дозирование	Показания
Кофеин	нагрузочная доза 20 мг/кг/сут с последующим переходом на поддерживающую – 5-10 мг/кг/сут	всем новорожденным с массой тела <1250 грамм с первых суток жизни до 33-35 недель ПКВ; раннее назначение кофеина – в тех случаях, когда проводится неинвазивная респираторная терапия и сохраняется высокий риск эндотрахеальной ИВЛ
Фенотерола гидробромид+ипратропия бромид (Беродуал)	1 капля/кг на ингаляцию, растворяется в 2-4 мл 0,9% раствора NaCl 3-4 раза в сутки каждые 6-8 часов	только при клинически значимой бронхимальной обструкции, в том числе при повторной госпитализации, и/или при непереносимости физической нагрузки и при подтвержденном эффекте в виде снижения ЧДД или увеличения SpO ₂ через 20 минут после ингаляции
Фуросемид (Лазикс)	0,5-1 мг/кг/сут внутривенно, или 2 мг/кг/сут внутрь, разделив дозу на 1-3 раза	чрезмерная прибавка массы тела; сердечная недостаточность; ретицивирующий отек легких;
Гидрохлортиазид (Гипотиазид)	3-4 мг/кг/сут в сутки внутрь, в два приема, максимальная доза 37,7 мг/сут	эхокардиографические признаки диастолической дисфункции левого желудочка
Спиронолактон (Вероширон)	2-4 мг/кг/сут внутрь в два приема (во второй половине дня)	

Примечания: БА – бронхиальная астма; ИГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды; СГКС – системные глюкокортикостероиды; РПР - пиковое давление на вдохе.

рентгенологические изменения сохраняются пожизненно, поэтому нет смысла в контрольных рентгенологических исследованиях в динамике. Длительно сохраняется гиперреактивность дыхательных путей, что определяет частое развитие бронхиальной обструкции в первые годы жизни. У детей с БЛД повышен риск персистирующих апноэ недоношенных (до 44-48 недель ПКВ), задержки роста и нервно-психического развития, синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Клинические последствия БЛД включают острые бронхолиты тяжелого течения (часто требуют госпитализации, назначения кислородотерапии, проведения ИВЛ), повторные эпизоды бронхиальной обструкции, хроническую дыхательную недостаточность, бронхиальную астму, облитерирующий бронхолит, эмфизему легких, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). Кислородозависимые дети с БЛД могут быть отнесены к группе повышенного риска осложненного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Рекомендуется минимизировать контакты с инфекционными больными, воздействие аэрополлютантов, исключить пассивное и с возрастом активное курение, вакцинация в соответствии с Национальным календарем, иммунопрофилактика РСВ-инфекции. Детям с БЛД в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних 6 месяцев (данная терапия может включать в себя дополнительный кислород, системные ГКС и/или ИГКС, системные и ингаляционные бронходилататоры, диуретики), показана пассивная иммунопрофилактика РСВ-инфекции с помощью паливизумаба (Синагис).

Дети с БЛД имеют повышенный риск развития бронхиальной астмы. К группе риска относятся дети с отягощенным семейным (атопические заболевания) и личным аллергоанамнезом (сопутствующие atopический дерматит, аллергический ринит), эозинофилией в общем анализе крови, рецидивами бронхиальной обструкции, особенно в возрасте старше 2 лет, протекающей без лихорадки, от воздействия аэроаллергенов, с хорошим эффектом от применения ингаляционных бронхолитиков, ИГКС. Для подтверждения диагноза бронхиальной астмы проводится аллергологическое обследование с определением специфических IgE к ингаляционным аллергенам. Терапия астмы проводится по общим принципам. После 5 лет при персистирующих симптомах дыхательной недостаточности, бронхиальной обструкции

рекомендуется исследование ФВД, КТ легких (при подозрении на развитие облитерирующего бронхита).

Смертность составляет 4,1% у детей первых 3 месяцев жизни, 1,2-2,6% – на первом году жизни. Факторами неблагоприятного прогноза при БЛД являются ЗВУР плода; продолжительность ИВЛ более 6 месяцев; внутрижелудочковое кровоизлияние; супрасистемная легочная гипертензия, легочное сердце; необходимость дотации кислорода в возрасте старше года.

БЛД – фактор риска развития ХОБЛ у взрослых, даже при отсутствии активного курения. Важна профессиональная ориентация данных пациентов. При выборе профессии необходимо учитывать наличие данного заболевания, избегая профессий, связанных с ингаляционными воздействиями. К профессиям, связанным с повышенным риском ХОБЛ, относятся шахтеры; строительные рабочие, связанные с цементом; рабочие металлургической промышленности (горячая обработка металлов); железнодорожники; рабочие, занятые переработкой зерна, хлопка и производством бумаги.

Список литературы

1. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (3): 187–212.
2. Алтит Г., Дансеа А., Ренауд К., и др. Патофизиология, скрининг и диагностика легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией (обзор литературы). Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017; 1 (15): 24-38.
3. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева А.С., и др. Длительная домашняя кислородотерапия у детей: кому, когда, как? Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97 (6): 133-140.
4. Бойцова Е.В., Титова О.Н., Овсянников Д.Ю., Богданова А.В. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых. Пульмонология. 2017. Т. 27. №1. С. 87-96.
5. Бронхолегочная дисплазия. Монография. Под ред. Д.Ю. Овсянникова, Н.А. Геппе, А.Б. Малахова, Д.Н. Дегтярева. М.: 2020: 176.

6. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Даниэл-Абу М. Длительная домашняя кислородотерапия у детей. Учебно-методическое пособие для врачей и родителей в вопросах и ответах. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019; 7 (4): 93-102.
7. Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., и др. Частота, факторы риска, особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией и ведение коморбидных пациентов. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019; 7 (3): 27-39.
8. Миклашевич И.М., Школьникова М.А., Горбачевский С.В., и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17 (2): 101-124.
9. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2011. 90 (1). С. 141-150.
10. Овсянников Д.Ю., Ахвледиани С.Д. Нарушения питания и нутритивная поддержка у детей с бронхолегочной дисплазией. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016; 1: 55-73.
11. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Давыдова И.В., и др. Бронхолегочная дисплазия: от Норвегии до наших дней. Под ред. Д. Ю. Овсянникова. М.: РУДН, 2016: 384.
12. Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В., Даниэл-Абу М.И., Карпенко М.А. Рентгенодиагностика бронхолегочной дисплазии: обзорная рентгенография грудной клетки. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020; 8 (3): 39-49.
13. Савва Н. Н., Овсянников Д. Ю., Жесткова М. А. и др. Тяжелая бронхолегочная дисплазия: Медицинское сопровождение на дому. Под ред. Д. Ю. Овсянникова, Н. Н. Саввы. М.: Проспект, 2020: 120.
14. Хиггинс Р.Д., Джоб А.Х., Косо-Томас М., и др. Бронхолегочная дисплазия: сводное резюме семинара. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019; 7 (1): 1: 71-82.

15. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli V, et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary FROM the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50: 85–91.
16. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, et al. Statement on the Care of the Child with Chronic Lung Disease of Infancy and Childhood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 356–396.
17. Baker C.D., Abman S.H., Mourani P.M. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2014; 27 (1): 8-16.
18. Barrington KJ, Fortin-Pellerin E, Pennaforte T. Fluid restriction for treatment of preterm infants with chronic lung disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 2: CD005389
19. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 2014, CD000503.
20. Bhandari A., Panitch H. An update on the post-NICU discharge management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2018; 42(7): 471-477.
21. Biniwale MA, Ehrenkranz R.A. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin. Perinatol.* 2006; 30: 200–208.
22. Castile R.G., Nelin L.D. Lung function, structure and the physiologic basis for mechanical ventilation of infants with established BPD. *Bronchopulmonary Dysplasia.* Ed.S. Abman. NY: Informa Healthcare, 2010: 328–346.
23. Dani C, Poggi C. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. *J. Matern. Neonatal Med.* 2012; 25 (Suppl. 3): 37–40
24. Denne SC. Energy Expenditure in Infants with Pulmonary Insufficiency: Is There Evidence for Increased Energy Needs? *J. Nutr.* 2001; 131: 935S–937S
25. Duijts L., van Meel E.R., Moschino L., et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2020; 55: 1900788.
26. Ehrenkranz R. A. et al. Validation of National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2005; 116: 1353-1360.

27. Gianni ML, Roggero P, Colnaghi MR, et al. The role of nutrition in promoting growth in pre-term infants with bronchopulmonary dysplasia: A prospective non-randomised interventional cohort study. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 235.
28. Guo MM-H, Chung C-H, Chen F-S, et al. Severe Bronchopulmonary Dysplasia is Associated with Higher Fluid Intake in Very Low-Birth-Weight Infants: A Retrospective Study. *Am. J. Perinatol.* 2014; 30: 155–162.
29. Hayes D. Jr., Wilson K.C., Krivchenia K., et al. Home Oxygen Therapy for Children An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199 (3): e5–e23.
30. Hilgendorff A., Apitz C., Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016;102 Suppl 2:ii49-56.
31. Hines D., Modi N., Lee S.K., et al. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatr.* 2017. 106(3): 366-374.
32. Huang J, Zhang L, Tang J, et al. Human milk as a protective factor for bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2018; 104: F128–F136.
33. Jobe A. H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1723-1729.
34. Krishnan U., Feinstein J.A., Adatia I., et al. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* 2017; 188: 24-34.e1.
35. Martin CR, DaSilva DA, Cluette-Brown JE, et al. Decreased Postnatal Docosahexaenoic and Arachidonic Acid Blood Levels in Premature Infants are Associated with Neonatal Morbidities. *J. Pediatr.* 2011; 159: 743–749.e2.
36. Michael Z., Spyropoulos F., Ghanta S., Christou H. Bronchopulmonary Dysplasia: An Update of Current Pharmacologic Therapies and New Approaches. *Clin Med Insights Pediatr.* 2018; 12: 1179556518817322.
37. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, et al. Neonatal Research Network. Association between Fluid Intake and Weight Loss

- during the First Ten Days of Life and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants. *J. Pediatr.* 2005; 147: 786–790.
38. Puccio G., Alliet P., Cajozzo C. et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64 (4): 624–631.
 39. Villamor-Martínez E, Pierro M, Cavallaro G, et al. Mother's Own Milk and Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr.* 2019; 7: 224.
 40. Wemhöner A, Ortner D, Tschirch E, et al. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm. Med.* 2011; 11: 7.
 41. Zhang R, Lin XZ, Chang YM, et al.; Nutritional Committee of Neonatology Branch of Chinese Medical Doctor Association; Editorial Committee of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. Expert consensus on nutritional management of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Chin. J. Contemp. Paediatr.* 2020; 22: 805–814.

Глава 7 Синдром Вильсона–Микити

Определение и эпидемиология

Синдром Вильсона–Микити (СВМ, синоним: интерстициальный легочный фиброз недоношенных), впервые описанный американскими педиатром M.G. Wilson и рентгенологом V.G. Mikiti в 1960 г., – отличное от БЛД самолимитирующееся ИЗЛ недоношенных, характеризующееся нарушением развития легких, фиброзом, гипоплазией сосудов легких, манифестирующее в первые 2 месяца жизни в виде дыхательной недостаточности, сопровождающейся развитием кислородозависимости.

Частота СВМ составляет менее чем 1 на 10 000 новорожденных. Данный синдром чаще поражает мальчиков, развивается преимущественно у детей с ОНМТ при рождении с ГВ менее 32 недель.

Этиология, патогенез и патоморфология

Этиология СВМ остается не до конца ясной. Результаты лабораторных исследований на инфекции в подавляющем большинстве наблюдений отрицательные. При бронхоскопии и бронхографии, выполненных пациентам с СВМ, выявляли нормальное строение бронхиального дерева. В качестве этиологических факторов обсуждаются недоразвитие дыхательных путей у недоношенных, материнский хориоамнионит. В анамнезе часто выявляются влагалищные кровотечения во время беременности, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты. Возможно, легочный фиброз при СВМ является результатом аномальной репарации после формирования «воздушных ловушек» в склонных к коллапсу дыхательных путях недоношенных детей с ОНМТ при рождении.

При макроскопическом исследовании легкое на разрезе имеет характерный вид: цирротичная поверхность, выраженные междольевые фиброзные перегородки и значительно эмфизематозно расширенные дольки. При микроскопии отмечается утолщение межальвеолярных перегородок и кистозные эмфизематозные изменения, капиллярная сеть легких развита не полностью. Эмфизема легких при СВМ может быть вызвана протеолитической деструкцией паренхимы легких.

Гистологически уплотнение интерстиция связано с клеточным воспалением и гиперплазией гладкомышечных волокон. В альвеолярном пространстве часто встречаются гистиоциты и мононуклеары. В отличие от классической формы БЛД, при СВМ отсутствуют признаки мета- или дисплазии эпителия.

Клиническая картина

Заболевание чаще всего манифестирует на 5-35 день жизни; в литературе также сообщается о возникновении СВМ у детей в возрасте от 1 дня до 15 недель жизни. Наиболее тяжело заболевание протекает у наименее зрелых младенцев. В редких случаях у детей с СВМ в первые дни жизни возникает РДСН, требующий проведения кислородотерапии, СРАР, ИВЛ и купирующийся на 3-4 сутки жизни. Взаимосвязи между РДСН и проводимой по его поводу респираторной терапией, инфекцией, аспирацией и СВМ не установлено.

Первыми клиническими признаками заболевания являются тахипноэ, цианоз, одышка с втяжением уступчивых мест в области грудины и межреберных промежутков (ретракции), повторные приступы апноэ, в том числе сопровождающиеся брадикардией. По мере прогрессирования заболевания появляются кашель, цианоз, усиливающийся при нагрузке, эмфизематозное вздутие грудной клетки. ЧДД зачастую достигает 100 в минуту. Тяжесть дыхательной недостаточности достигает степени кислородозависимости у всех пациентов, что является маркером данного синдрома, ряд пациентов могут нуждаться в ИВЛ. Считают, что хрипы в легких не выслушиваются до момента появления сердечной недостаточности. Лихорадка возникает лишь в случаях возникновения острой респираторной инфекции, которая часто является причиной регоспитализации больных. Рост и развитие незначительно отклоняются от нормы, за исключением случаев присоединения инфекции или развития осложнений – легочной гипертензии и легочного сердца. При благоприятном течении заболевания симптомы дыхательной недостаточности медленно угасают в течение нескольких недель или месяцев, вероятно, по мере роста ребенка и легких. У большинства пациентов дыхательная недостаточность спонтанно разрешается через 2-6 недель от начала заболевания. По сравнению с БЛД симптомы СВМ возникают позже, чем при БЛД, менее выражены, характеризуются спонтанным регрессом.

Диагностика

При лабораторном обследовании определяется гипоксемия, умеренная гиперкапния. Маркеры системной воспалительной реакции, бактериальной инфекции отрицательные. Необходимо проведение эхокардиографии для исключения легочной гипертензии, легочного сердца.

Выделяют три рентгенографических стадии СВМ: острую, промежуточную, разрешение. В острую стадию на рентгенограммах органов грудной клетки, выполненных в момент возникновения клинической симптоматики, визуализируется двухсторонний ретикулонодулярный или ретикулярный паттерн с маленькими круглыми прозрачными фокусами, придающими легким «пузырчатый» вид, генерализованная гипервоздушность. Через несколько недель или даже месяцев рентгенологическая картина изменяется. В промежуточную стадию появляются грубые полосовидные уплотнения, исходящие из корней легких, наиболее часто локализующиеся в верхних долях легких. В это время кистозные образования в основаниях легких увеличиваются и сливаются. Нижние доли становятся перерастянутыми, с повышенной прозрачностью, наблюдается уплощение диафрагмы (рис. 6). Полное разрешение и исчезновение рентгенологических изменений происходит в возрасте 3-24 месяцев. Параллелизм между клинической манифестацией и изменениями на обзорных рентгенограммах органов грудной клетки имеется не во всех случаях. Иногда рентгенологические изменения предшествуют манифестации заболевания. Клиническое выздоровление обычно наступает раньше, чем разрешение рентгенологических изменений, которые в некоторых случаях сохранялись в течение многих месяцев и даже лет.

КТ помогает в верификации диагноза. Отмечается лобарная гиперинфляция, уплотнение перибронховаскулярного и междолевого интерстиция с возникновением обширных паренхиматозных полос, расположенных на периферии легких. Также могут определяться ателектазы, неравномерность пневматизации, эмфизематозные образования (рис. 7). Применение КТ при СВМ позволило выявить, что полное разрешение наступает не раньше, чем ребенок достигнет 7-месячного возраста, однако изменения могут сохраняться до 10-летнего возраста. КТ позволяет уточнить характерные осо-

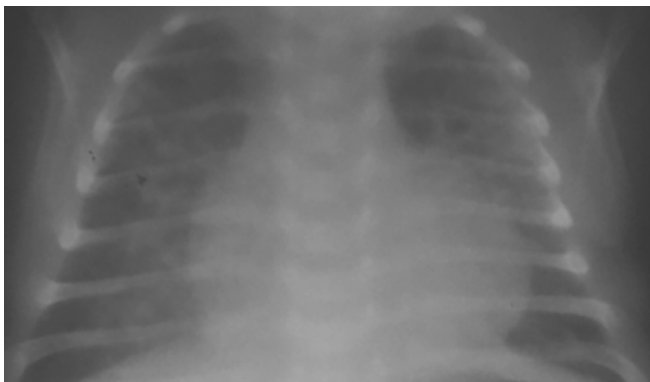


Рисунок 6
Рентгенограмма ребенка 25 суток жизни с СВМ: полосовидные уплотнения в верхних отделах легких, участки эмфизематозных вздутий.



Рисунок 7
Компьютерная томограмма ребенка в возрасте 7 недель с СВМ: уплотнение перибронховаскулярного и междолевого интерстиция.

бенности заболевания на ранних стадиях, когда данные рентгенограмм являются неспецифичными; соответственно, сужается спектр заболеваний при дифференциальной диагностике, включающих БЛД, генетический дефицит сурфактантных протеинов и пневмонию.

Исследование респираторной функции у пациентов с СВМ показало повышенное содержание в легких CO_2 , внутрилегочное шунтирование справа налево при развитии супрасистемной легочной гипертензии, уменьшение растяжимости легких вследствие повышенного сопротивления воздухоносных путей, уменьшение ФОЕЛ, задержку воздуха в легких и повышенные энергетические затраты на дыхание.

Лечение

Лечение СВМ симптоматическое. Проводится гиперкалорийное питание в связи с повышенными энергетическими потребностями, кислородотерапия для уменьшения степени гипоксемии, при этом уровень целевой SpO_2 должен быть выше 90-92% при отсутствии легочной гипертензии и выше 92-94% – при ее наличии. Ускорить выписку позволяет домашняя кислородотерапия. Дигитализация показана в случаях застойной сердечной недостаточности. Антибиотики не влияют на течение заболевания, и их использование оправдано только при наличии сопутствующей инфекции. ГКС также не показаны при данном заболевании, считается, что их эффект в предотвращении последующего фиброза весьма сомнителен. Для профилактики апноэ может назначаться кофеин. Имеется опыт лечения СВМ ингаляциями NO (в случаях высокой легочной гипертензии), ВЧОИВЛ.

Прогноз

Симптомы могут персистировать в течение многих месяцев. Исследования функции легких выявляют повреждения малых дыхательных путей, бронхиальную обструкцию, которые могут обнаруживаться вплоть до 8-10-летнего возраста. На первом году жизни повышен риск тяжелого течения респираторных инфекций. СВМ обычно самопроизвольно разрешается, однако смерть может наступить от сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности или респираторной инфекции.

Список литературы

1. Беляшова М.А. Интерстициальные заболевания легких у детей первых двух лет жизни. Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 2017: 22.
2. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Нароган М.В., и др. Синдром Вильсона–Микити: обзор литературы и клинические наблюдения. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2014; 3: 59-66.
3. Сотникова К.А., Панов Н.А. Пневмонии и пневмопатии новорожденных детей. М: Медицина, 1975: 74-79.
4. Софронова Л.Н., Федорова Л.А. Недоношенный ребенок. Справочник. – М.: Spatus praesens, 2020: 54-59.
5. Grossman H., Berdon W.E., Mizrahi A., Baker D.H. Neonatal focal hyperaeration of the lungs (Wilson–Mikity syndrome). *Radiology.* 1965; 85: 409-417.
6. Hodgman J.E., Mikity V.G., Tatter D., Cleland R.S. Chronic respiratory distress in the premature infant. Wilson–Mikity syndrome. *Pediatrics.* 1969; 44 (2): 179-195
7. Hoepker A., Seear M., Petrocheilou A., et al. Wilson–Mikity Syndrome: Updated Diagnostic Criteria Based on Nine Cases and a Review of the Literature. *Pediatric Pulmonology.* 2008; 43: 1004-1012.
8. Namba F, Fujimura M, Tamura M. Bubbly and cystic appearance in chronic lung disease: Is this diagnosed as Wilson–Mikity syndrome? *Pediatrics International.* 2016; 58: 251–253
9. Reittner P., Fötter R., Tillich M., et al. High-resolution CT findings in Wilson–Mikity syndrome: a case report. *Pediatr Radiol.* 1998; 28: 691-693.
10. Saunders R.A., Milner A.D., Hopkin I.E. Longitudinal studies of infants with the Wilson–Mikity syndrome. *Biol Neonate.* 1978; 33 (1-2): 90-99.
11. Sosenko I.R.S., Bancalari E., Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia. In: Greenough A., Milner A.D. (Eds.) *Neonatal Respiratory Disorders.* 2th ed. London: Hodder Arnold, 2003: 415-422.
12. Wilson M.G., Mikity V.G. A New Form of Respiratory Disease in Premature Infants. *Am. J. Dis. Child.* 1960; 99: 489-499.

Глава 8

Генетические дисфункции сурфактантных протеинов

Определения и эпидемиология

Легочный сурфактант (от англ. surface active agent – поверхностно активное вещество) представляет собой смесь липидов (90%) и белков (10%), синтезируемых альвеолоцитами II типа, которая в виде пленки покрывает поверхность терминальных бронхиол и альвеол, снижает поверхностное натяжение на границе жидкость-воздух, препятствуя спадению альвеол в конце выдоха. Белковый компонент включает четыре специфических сурфактантных протеина: А, В (SP-B), С (SP-C) и D. Другими белками, необходимыми для нормальной структуры и функционирования легочного сурфактанта, являются АТФ-связывающий кассетный белок А3 (ABCA3) и тиреоидный фактор транскрипции-1 (ТТФ1, при нарушении его функционирования развивается синдром «мозг-легкие-щитовидная железа», описанный в главе 9). Генетические заболевания, ассоциированные с мутациями генов, кодирующих сурфактантные белки (SP-B, SP-C, ABCA3), сопровождаются дисфункцией системы сурфактанта, нарушением его гомеостаза, встречаются редко. Клинические проявления при данной патологии варьируют от неонатальной дыхательной недостаточности с развитием РДС, сходного с РДСН, родившихся преждевременно, развивающегося в результате дефицита сурфактанта, зависимо от ГВ при рождении, до ИЗЛ с дебютом как в детском, так и во взрослом возрасте.

Прогнозируемая заболеваемость дефицитом SP-B составляет <1 на 1 000 000 живорожденных. Наиболее часто встречающаяся мутация SFTRPB, 121ins2, составляет более половины всех мутаций SFTRPB, идентифицированных на сегодняшний день. Дефицит SP-B, как и ABCA3, наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

В настоящее время заболеваемость и распространенность легочной патологии, связанной с мутациями SFTRPC, неизвестна. Получены данные о том, что наиболее частой мутацией данного гена является I73T (с.218T>C), выявленная, по разным данным, примерно у трети – половины всех зарегистрированных случаев дисфункции SP-C. Дефицит SP-C наследуется по аутосомно-доминантному типу, в некоторых случаях мутации возникают de novo, что типично для данного типа наследования.

Мутации гена ABCA3 являются наиболее частой причиной врожденной дисфункции сурфактанта. На сегодняшний день в литературе описано более 400 различных вариантов мутаций, среди которых наиболее распространенной является р.Glu292Val (или р.E292V, с.875 А> Т). Общая частота носительства патогенной мутации ABCA3 в популяции оценивается в пределах от 1 на 33 до 1 на 70 человек, прогнозируемая заболеваемость составляет от 1:3000 до 1:18 000.

Патогенез и патоморфология

Сурфактантный протеин В – это низкомолекулярный, очень гидрофобный белок, который взаимодействует с липидными компонентами сурфактанта и необходим для снижения поверхностного натяжения в альвеолах. SP-B кодируется одним геном (SFTPB) на хромосоме 2. Протеолитическое расщепление более крупного белка-предшественника (pro-SP-B) приводит к появлению зрелого белка SP-B, состоящего из 79 аминокислот, обнаруживаемого в альвеолах. Большинство патогенных мутаций SFTPB приводит к полному отсутствию зрелого белка SP-B. Кроме того, у младенцев с дефицитом SP-B из-за неполного процессинга белка-предшественника SP-C pro-SP-C отсутствуют и зрелые SP-C, что еще больше ухудшает функцию сурфактанта.

Сурфактантный протеин С – это гидрофобный белок, кодируемый одним геном (SFTPC). Данный ген охватывает примерно 3 тысячи пар нуклеотидов хромосомы 8, содержит шесть экзонов, транскрибируется мРНК. После трансляции образуются про-протеины (pro-SP-C), состоящие либо из 191, либо из 197 аминокислот. Сплайсинг включает пальмитизацию (присоединение длинных жирных кислот) цистеина, в результате чего образуется зрелый белок SP-C, состоящий из 35 аминокислот. SP-C дополняет функцию сурфактантных фосфолипидов в снижении поверхностного натяжения в альвеолах. Предполагается, что мутации гена SFTPC приводят к дефициту зрелых SP-C, а также к выработке аномального, токсичного pro-SP-C.

Белок ABCA3 принадлежит к семейству АТФ-связывающих кассетных белков (ABC-белков). Это большая группа трансмембранных белков, функцией которых является транспорт веществ через биологические мембраны. Ген ABCA3 расположен на хромосоме 16, содержит 33 экзона, кодирует 1704 аминокислоты белка, преимущественно экспрессирующегося в легочной ткани,

хотя он может присутствовать также в почках, кишечнике, щитовидной железе и мозге. ABCA3 присутствует преимущественно в альвеолоцитах II типа на мембране ламеллярных телец. Мутации гена ABCA3 приводят к потере или снижению функции белка ABCA3, что в свою очередь имеет ряд последствий: нарушение транспорта фосфолипидов, формирование аномальных ламеллярных телец, уменьшение количества зрелого SP-C и измененный процессинг pro-SP-B в SP-B, структурная трансформация альвеолоцитов II типа. Таким образом, в сурфактанте пациентов с мутацией гена ABCA3 отмечается недостаточное количество липидов, что приводит к ухудшению снижения поверхностного натяжения в альвеолах.

ИЗЛ у детей изначально классифицировались по гистологическому признаку аналогично классификации у взрослых. В настоящее время известно, что у детей гистологический паттерн десквамативного интерстициального пневмонита (ДИП) часто является результатом генетических мутаций, приводящих к нарушению нормального синтеза и метаболизма сурфактанта, в то время как ДИП у взрослых связан с курением и имеет относительно благоприятный прогноз. Кроме того, мутации в генах, кодирующих сурфактантные белки, ассоциированы с формированием таких гистопатологических паттернов, как легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП), хронический пневмонит младенцев (ХПМ) и неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП).

Клиническая картина

Заболевание легких у пациентов с дефицитом SP-B протекает тяжело. Ранние симптомы сопоставимы с течением РДСН. Дети часто нуждаются в длительной респираторной поддержке. У некоторых детей имеет место «светлый промежуток», им не требуется проведения ИВЛ в течение периода от нескольких дней до нескольких недель. Преходящее улучшение может возникнуть при применении системных ГКС или препаратов экзогенного сурфактанта, однако в дальнейшем заболевание прогрессирует, перечисленные методы лечения оказываются неэффективными (это отличает заболевание от РДСН). Клиническая картина у пациентов с мутациями гена SFTPB может также напоминать ПЛГН, однако стандартные методы ее лечения также не эффективны. Летальный исход обычно наступает в сроки от нескольких дней до 3-6 месяцев даже при оказании максимальной медицин-

ской помощи. Вместе с тем, сообщалось о единичных пациентах с более легким течением ИЗЛ, ассоциированного с мутациями SFTPB и частичным дефицитом SP-B.

Возраст начала заболевания у пациентов с мутациями гена SFTPC широко варьирует. У некоторых детей сразу после рождения развивается РДС с типичной рентгенологической картиной, у других – болезнь может длительно протекать бессимптомно. Дефицит SP-C обычно диагностируется у доношенных детей. В том случае, когда ребенок с дефицитом SP-C родился недоношенным, возможно более тяжелое течение заболевания из-за сопутствующей БЛД. У детей и взрослых при дефиците SP-C наиболее часто регистрируются хронические респираторные симптомы: тахипноэ, одышка, кашель, цианоз; реже встречаются влажные хрипы, крепитация, симптом «барабанных палочек». Мутации в гене SFTPC являются редкой причиной ИЛФ у взрослых, в клинической картине которого отмечаются только респираторные симптомы легкой степени тяжести. У ряда пациентов были зарегистрированы практически нормальные показатели ФВД после 27 лет наблюдения.

Заболевания легких, ассоциированные с мутациями в гене ABCA3, также имеют вариабельный фенотип. Манифестация заболевания может быть идентична таковой у младенцев с дефицитом SP-B, с картиной тяжелого РДСН, быстрым прогрессированием и летальным исходом на первом году жизни (при биаллельной мутации сдвига рамки считывания), в то время как у других пациентов состояние может стабилизироваться или улучшиться (при миссенс-мутациях, мутациях сайта сплайсинга, вставках и делециях). Первые симптомы у носителей мутаций ABCA3 могут появиться в грудном возрасте, раннем детстве и даже позднее. Частыми симптомами являются кашель, тахипноэ, гипоксемия и задержка физического развития. Крепитация и влажные хрипы редко встречаются у пациентов младше двух лет. У пациентов с более поздней манифестацией характерны кашель, тахипноэ, одышка и непереносимость физической нагрузки. При физикальном обследовании у детей старше двух лет с мутациями ABCA3 обычно наблюдаются втяжения уступчивых мест грудной клетки, влажные хрипы, деформация грудной клетки и дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и низкая масса тела. В табл. 8.1 представлена сравнительная характеристика клинической манифестации заболеваний легких вследствие мутаций генов SFTPC и ABCA3.

Таблица 8.1**Клиническая картина заболеваний, связанных с мутациями генов SFTPC и ABCA3**

Симптомы	SFTPC	ABCA3
Тахипноэ	+++	+++
Кашель	+++	+++
Гипоксемия	+++	+++
Задержка физического развития	+++	++
Влажные хрипы	+	++
Деформация дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек»	+	++
Воронкообразная деформация грудной клетки	-	++

Примечания: + указывает на то, что до 1/3 пациентов имели симптом, ++ – от 1/3 до 2/3 пациентов имели симптом, +++ – более чем у 2/3 пациентов имел место симптом.

Заболевания легких, ассоциированные с мутациями SFTPB, без трансплантации легких почти всегда приводят к летальному исходу в течение 3-6 месяцев. Сообщалось о нескольких пациентах с частичным дефицитом SP-B, более легким течением респираторного заболевания и длительной выживаемостью. Тяжесть и прогноз ИЗЛ, вызванных мутациями ABCA3 или SFTPC, варьирует. Поздний дебют ИЗЛ, ассоциированных с мутациями ABCA3 или SFTPC, прогностически более благоприятен, нежели ИЗЛ, манифестировавшие в младенчестве. Младенцы с мутациями в обоих аллелях гена в подавляющем большинстве случаев умирают в возрасте до одного года. Напротив, корреляции между генотипом SFTPC и исходом не наблюдалось.

Диагностика

На обзорных рентгенограммах органов грудной клетки младенцев с данными заболеваниями и течением РДСН обнаруживаются диффузные альвеолярные и/или интерстициальные инфильтраты, симптом «матового стекла». У пациентов с мутациями гена SFTPB на КТ легких часто выявляются диффузные участки снижения пневматизации по типу «матового стекла», утолщение междольковых и внутридольковых перегородок, что придает легким вид «булыжной мостовой». При проведении КТ органов грудной клетки у детей с дефицитом SP-C наиболее часто обнаруживаются снижения прозрачности по типу «ма-

тового стекла» (рис. 8). Помимо этого, могут быть выявлены участки консолидации легочной ткани, утолщение междольковых перегородок, периацинарная эмфизема, кистозные изменения. У пациентов с мутациями гена ABCA3 наиболее частыми КТ-симптомами являются зоны «матового стекла», утолщения междольковых перегородок, паренхиматозные кисты и воронкообразная деформация грудной клетки. Грозным осложнением рассматриваемых заболеваний является легочная гипертензия, требующая своевременной диагностики и терапии.

Биомаркеры, которые могли бы помочь в диагностике генетических нарушений дисфункции сурфактанта у детей, до настоящего времени не найдены. Измерение сывороточных концентраций белка KL-6, продуцируемого легочными эпителиальными клетками, может быть полезным для дифференциальной диагностики между врожденным дефицитом сурфактантных белков и НЭКГМ, однако в настоящее время данное исследование недоступно для рутинного использования.

Генетическое исследование позволяет проводить неинвазивную диагностику врожденного дефицита белков сурфактанта и уменьшает потребность в проведении биопсии легких. Данное исследование следует рекомендовать доношенным новорожденным с тяжелым, быстро прогрессирующим, не отвечающим на стандартную



Рисунок 8
Компьютерная томограмма ребенка с врожденным дефицитом SP-C (мутация с.218T>C (p.Ле73Thr) в гетерозиготном состоянии): выявляются диффузные участки снижения пневматизации по типу «матового стекла», утолщение междольковых и внутридольковых перегородок, что придает легким вид «бульжной мостовой»

терапию РДСН. У недоношенных новорожденных с РДСН поиск мутаций в генах SFTPB, SFTPC, ABCA3 не рассматривается как рутинный тест, его проведение возможно у пациентов с необычно тяжелым течением РДСН, рефрактерным к стандартной терапии, в случае отягощенного семейного анамнеза по хроническим заболеваниям легких (ХЗЛ), в том числе ИЗЛ, или ранней младенческой смертности. Учитывая аутосомно-доминантный тип наследования мутаций в гене SFTPC и их клиническую вариабельность, рекомендовано проводить генетическое исследование с поиском мутаций в данном гене у членов семьи пробанда. Выявление причинных мутаций также позволяет информировать семьи о возможной патологии при будущих беременностях. Кроме того, генетическое исследование на мутации генов, прежде всего SFTPC и ABCA3, рекомендовано детям любого возраста с хроническими респираторными симптомами, с положительным семейным анамнезом по ХЗЛ, необъяснимыми респираторными симптомами в первые годы жизни или кровным родством родителей. Идентификация причинного гена у пациентов с врожденным дефицитом сурфактантных белков необходима для определения прогноза заболевания. При проведении генетического исследования необходимо учитывать, что не все мутации выявляются, даже в тех случаях, когда клиническая и гистологическая картина соответствует мутациям, например, в гене ABCA3; кроме того, не все мутации можно выявить посредством стандартного теста, основанного на ПЦР.

Биопсия легкого позволяет установить гистопатологический диагноз в случаях, когда генетический диагноз сомнителен или, когда скорость прогрессирования ХЗЛ, ассоциированного с мутацией в генах, кодирующих белки сурфактанта, не позволяет ожидать результатов генетического исследования. При патоморфологическом исследовании легочной ткани пациента с дефицитом определенного сурфактантного протеина могут быть выявлены несколько различных патогистологических паттернов, поэтому результаты гистологического исследования помогают в диагностике группы данных заболеваний, но не позволяют верифицировать дефицит того или иного сурфактантного белка (табл. 5.6). Общие характерные изменения в легочной ткани включают расширение интерстиция, обнаружение пенистых альвеолярных макрофагов в воздушных пространствах, гиперплазию альвеолоцитов II типа. Часто верифицируется патоморфологический паттерн ЛАП с обнаружением гранулированного белковоподоб-

ного вещества в дистальных отделах дыхательных путей, однако протеиноз может быть незначительным или отсутствовать. В многоцентровом обзоре образцов ткани легких детей в возрасте до двух лет с симптоматическим ИЗЛ, ассоциированным с мутациями SFTPC, наиболее частой патоморфологической картиной был ХПМ. У наблюдавшейся нами девочки с подтвержденной мутацией SFTPC при биопсии был верифицирован ЛАП. Преобладающими паттернами у пациентов с мутациями ABCA3 были ЛАП, ДИП и НСИП, при этом картина ЛАП наблюдалась в основном у детей младшего возраста с симптоматическими заболеваниями, ассоциированными с мутациями ABCA3, тогда как ДИП чаще наблюдалась у детей старшего возраста с ИЗЛ вследствие мутаций ABCA3. Обычная интерстициальная пневмония, являющаяся наиболее частой гистологической картиной у взрослых с ИЗЛ, была зарегистрирована у подростков с мутациями ABCA3. Специализированные иммуногистохимические исследования могут предоставить дополнительную полезную информацию. Диагноз генетической дисфункции сурфактантных протеинов должен быть заподозрен у детей с прогрессирующими формами ИЗЛ, особенно при наличии таких результатов биопсии, как ЛАП, ДИП, НСИП или ХПМ.

Для постановки диагноза врожденной дисфункции сурфактанта может быть полезно исследование легочной ткани с помощью электронной микроскопии. Так у пациентов с мутациями в генах ABCA3 и SFTPB обнаруживается аномальная структура ламеллярных телец. У детей с заболеваниями легких, ассоциированными с мутациями ABCA3, ламеллярные тельца более плотные, меньше по размеру, в них могут быть найдены эксцентрично расположенные плотные включения, которые придают им вид «яичницы-глазуньи». У пациентов с мутациями SFTPB ламеллярные тельца выглядят дезорганизованными, с множественными везикулярными включениями. Дифференциальная диагностика генетических заболеваний, сопровождающихся дисфункцией системы сурфактанта, представлена в табл. 8.2.

Лечение

Из-за редкости ИЗЛ, ассоциированных с мутациями в генах, кодирующих белки сурфактанта, к настоящему времени не было опубликовано рандомизированных контролируемых исследований каких-либо терапевтических вмешательств у

Таблица 8.2

Дифференциальная диагностика генетических заболеваний, вызывающих дисфункцию системы сурфактанта

Признаки	Дефицит SP-B	Дефицит SP-C	Дефицит ABCA3	Синдром «мозг–легкие–цитовидная железа»
Этиология	Мутации в гене SFTPB	Мутации в гене SFTPC	Мутации в гене ABCA3	Мутации в гене NKX2.1
Локус	2p11.2	8p21	16p13.3	14q13.3
Эпидемиология	Очень редко, менее 1 на 1 000 000	Редко, заболеваемость и распространенность неизвестны	Редко, от 1:4000 до 1:17 000	Редко, заболеваемость и распространенность неизвестны
Возраст манифестации заболевания	Новорожденные	Любой возраст	Любой возраст, чаще новорожденные	Любой возраст
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный
Леточная патология	РДСН	ИЗЛ у детей и взрослых, РДСН	РДСН, детские ИЗЛ	РДСН, детские ИЗЛ, рецидивирующие респираторные инфекции или без вовлечения легких
Гистопатология	ЛАП, ХПМ, ДИП	ХМП, ДИП, НСИП, ЛАП	ЛАП, ДИП, ХПМ, НСИП	ХПМ, ДИП, НСИП, ЛАП
Электронная микроскопия	Неправильно сформированные мультивезикулярные ламеллярные тельца	Чаще нормальные ламеллярные тельца	Маленькие ламеллярные тельца с плотными экцентрично расположенными включениями	Множественные ламеллярные тельца
Исходы	Смертельный в неонатальном периоде	Вариабельный	Часто смертельный в неонатальном периоде; вариабельный в детском возрасте	Высоко вариабельный
Возможные варианты лечения	Респираторная поддержка, паллиативная помощь, трансплантация легких	Респираторная поддержка, ГКС, гидрокортизон, азитромицин, трансплантация легких	Респираторная поддержка, ГКС, гидрокортизон, азитромицин, трансплантация легких	Респираторная поддержка, ГКС, гидрокортизон, азитромицин, трансплантация легких, терапия гипотиреоза (левотироксин), терапия ДНХ

Примечания: РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных, ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, ЛАП – леточный альвеолярный протеиноз, ХПМ – хронический пневмонит младенцев, ДИП – десквамативный интерстициальный пневмонит, НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония, ГКС – глюкокортикостероиды, ДНХ – доброкачественная наследственная хоррея.

детей с данной патологией. Поэтому современные стратегии лечения основаны на публикациях о случаях и сериях наблюдений данных заболеваний, а также на клиническом опыте. Лечение включает респираторную поддержку, системные ГКС, гидроксихлорохин и азитромицин. Эффективность терапии при заболеваниях легких, ассоциированных с мутациями генов SFTPB, SFTPC и ABCA3, варьибельна, также широко варьирует длительность терапии данными лекарственными средствами. Терапия считается эффективной и должна быть продолжена, если у пациента наблюдается отчетливая клиническая динамика в виде уменьшения тахипноэ и тахикардии, отсутствия необходимости в продолжении ИВЛ, снижения потребности в кислородотерапии. Решение вопроса об отмене терапии требует индивидуального подхода и, главным образом, зависит от клинической и рентгенологической динамики. В настоящее время проводится ряд исследований по разработке генной терапии для пациентов с врожденной дисфункцией сурфактанта.

ВЧОИВЛ, ЭКМО могут помочь стабилизировать состояние младенцев с дефицитом сурфактантных белков; пациентам зачастую требуется длительная респираторная поддержка, в том числе домашняя кислородотерапия или ИВЛ. Для некоторых пациентов ИВЛ становится единственным методом терапии в ожидании трансплантации легких. Детям с дефицитом сурфактантных протеинов может потребоваться длительная нутритивная поддержка из-за повышения энергозатрат на дыхание.

Введение препаратов экзогенного сурфактанта пациентам с РДС, ассоциированным с мутациями в генах, кодирующих сурфактантные белки, не способно полностью нормализовать состав и активность сурфактанта, обеспечивает только кратковременное улучшение оксигенации в связи со сложным патогенезом данных генетических заболеваний и оправдано только при клиническом ответе на их введение.

Медикаментозная терапия включает системные ГКС, гидроксихлорохин и азитромицин. Использование системных ГКС было описано у пациентов с дефицитом SP-C и ABCA3. ГКС назначаются перорально (преднизолон 1-2 мг/кг/сут), либо в виде пульс-терапии (метилпреднизолон 10-30 мг/кг или 500 мг/м² в течение 3 дней каждые 3-4 недели). В исследованиях было продемонстрировано, что ГКС увеличивают экспрессию ABCA3 *in vitro*. Эмпирически ГКС назначаются либо

в качестве монотерапии, либо в комбинации с гидроксихлорохином и азитромицином.

У пациентов, с мутациями в генах SFTPC и ABCA3, не ответивших на стартовую терапию ГКС, либо при наличии серьезных побочных эффектов ГКС, используется гидроксихлорохин в дозе 5-10 мг/кг/сут в два приема. Некоторые авторы считают возможным использование гидроксихлорохина при дефиците SP-C в качестве эффективной терапии первой линии. Считается, что длительное лечение гидроксихлорохином может помешать накоплению сурфактантных токсичных белков-предшественников рго-SP-C. Кроме того, гидроксихлорохин обладает противовоспалительным действием. До сих пор остается неясной длительность терапии пациентов гидроксихлорохином, описаны случаи отмены данного препарата без последующих рецидивов симптомов.

Данные о применении азитромицина, основанном на его противовоспалительном и иммуномодулирующем действии, у детей с ИЗЛ, ассоциированными с мутациями в генах SFTPC и ABCA3, скудны и включают описание нескольких случаев, когда пациенты получали данный препарат как дополнительную терапию. В настоящее время рекомендовано использование азитромицина в качестве терапии второй линии или в качестве монотерапии при легкой форме ИЗЛ у детей. Рекомендуемая схема применения – 10 мг/кг/сутки 3 дня в неделю с интервалом два дня.

Тотальный БАЛ применяется для лечения детей старшего возраста и взрослых с ЛАП. Поскольку мутации в генах SFTPB, SFTPC и ABCA3 могут приводить к ЛАП, было описано несколько наблюдений с использованием данного варианта лечения в качестве поддерживающей терапии.

При неэффективности консервативной терапии у пациентов с врожденной дисфункцией сурфактантных белков рекомендовано проведение трансплантации легких. W.B. Eldridge и колл. (2017) были опубликованы данные о 44 пациентах, подвергшихся трансплантации легких ввиду заболеваний, ассоциированных с мутациями в генах SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2.1. Выживаемость в течение 1 года после операции составила 88,6%, 5-летняя выживаемость – 64%, что сопоставимо с исходами трансплантации легких у детей грудного возраста, выполненным по другим показаниям. Альтернативным вариантом ведения пациентов с хронической дыхательной недостаточностью при невозможности проведения трансплантации легких является длительная, в т. ч. домашняя, ИВЛ.

Список литературы

1. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Кузнецова А.А., и др. Врожденный дефицит сурфактантного протеина С: обзор литературы и первые клинические наблюдения в Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (3): 265-273.
2. Abou Taam R., Jaubert F., Emond S., et al. Familial interstitial disease with I73T mutation: A mid- and long-term study. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44 (2): 167-175.
3. Avital A., Hevroni A., Godfrey S., et al. Natural history of five children with surfactant protein C mutations and interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49 (11): 1097-1105.
4. Brasch F., Griese M., Tredano M., et al. Interstitial lung disease in a baby with a de novo mutation in the SFTPC gene. *Eur Respir J*. 2004; 24 (1): 30-39.
5. Bullard J.E., Wert S.E., Whitsett J.A., et al. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172 (8): 1026-1031.
6. Bush A., Cunningham S., de Blic J., et al.; chILD-EU Collaboration. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 2015; 70 (11): 1078-1084.
7. Deutsch G.H., Young L.R., Deterding R.R., et al.; ChILD Research Co-operative. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176 (11): 1120-1128.
8. Doan M.L., Guillerman R.P., Dishop M.K., et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax*. 2008; 63 (4): 366-373.
9. Doan M.L., Elidemir O., Dishop M.K., et al. Serum KL-6 differentiates neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from the inborn errors of surfactant metabolism. *Thorax*. 2009; 64 (8): 677-681.
10. Dunbar A.E. 3rd, Wert S.E., Ikegami M., et al. Prolonged survival in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency associated with a novel splicing mutation. *Pediatr Res*. 2000; 48 (3): 275-282.
11. Edwards V., Cutz E, Viero S, et al. Ultrastructure of lamellar bodies in congenital surfactant deficiency. *Ultrastruct Pathol*. 2005; 29 (6): 503-509.

12. Eldridge W.B., Zhang Q., Faro A., et al. Outcomes of Lung Transplantation for Infants and Children with Genetic Disorders of Surfactant Metabolism. *J Pediatr.* 2017; 184: 157-164.e2.
13. Garmany T.H., Wambach J.A., Heins H.B., et al. Population and disease-based prevalence of the common mutations associated with surfactant deficiency. *Pediatr Res.* 2008; 63 (6): 645-649.
14. Gower W.A., Wert S.E., Ginsberg J.S., et al. Fatal familial lung disease caused by ABCA3 deficiency without identified ABCA3 mutations. *J Pediatr.* 2010; 157 (1): 62-68.
15. Gower W.A., Noguee L.M. Surfactant dysfunction. *Paediatr Respir Rev.* 2011; 12 (4): 223-229.
16. Guillot L., Epaud R., Thouvenin G., et al. New surfactant protein C gene mutations associated with diffuse lung disease. *J Med Genet.* 2009; 46 (7): 490-494.
17. Gupta A., Zheng S.L. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate. *Arch Dis Child.* 2017; 102 (1): 84-90.
18. Hamvas A., Trusgnich M., Brice H., et al. Population-based screening for rare mutations: high-throughput DNA extraction and molecular amplification from Guthrie cards. *Pediatr Res.* 2001; 50 (5): 666-668.
19. Hamvas A., Heins H.B., Guttentag S.H., et al. Developmental and genetic regulation of human surfactant protein B in vivo. *Neonatology* 2009; 95:117-124.
20. Hepping N., Griese M., Lohse P., et al. Successful treatment of neonatal respiratory failure caused by a novel surfactant protein C p.Cys121Gly mutation with hydroxychloroquine. *J Perinatol.* 2013; 33 (6): 492-494.
21. Jon C., Nolan P.K., Ekong M., et al. SFTPC gene mutation p.R167Q in a premature infant. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49 (3): E66-8.
22. King E.L., Shackelford G.D., Hamvas A. High-frequency oscillation and paralysis stabilize surfactant protein-B-deficient infants. *J Perinatol.* 2001; 21 (7): 421-425.
23. Kröner C., Reu S., Teusch V., et al. Genotype alone does not predict the clinical course of SFTPC deficiency in pediatric patients. *Eur Respir J.* 2015; 46 (1): 197-206.
24. Kröner C., Wittmann T., Reu S., et al. Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax.* 2017; 72 (3): 213-220.

25. Liptzin D.R., Patel T., Deterding R.R. Chronic ventilation in infants with surfactant protein C mutations: an alternative to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191 (11): 1338-1340.
26. Litao M.K., Hayes D. Jr, Chiwane S., et al. A novel surfactant protein C gene mutation associated with progressive respiratory failure in infancy. *Pediatr Pulmonol.* 2017; 52 (1): 57-68.
27. López-Andreu J.A., Hidalgo-Santos A.D., Fuentes-Castelló M.A., et al. Delayed Presentation and Prolonged Survival of a Child with Surfactant Protein B Deficiency. *J Pediatr.* 2017; 190: 268-270.e1.
28. Mechri M., Epaud R., Emond S., et al. Surfactant protein C gene (SFTPC) mutation-associated lung disease: high-resolution computed tomography (HRCT) findings and its relation to histological analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2010; 45 (10): 1021-1029.
29. Nogee L.M., Wert S.E., Proffitt S.A., et al. Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161 (3 Pt 1): 973-981.
30. Nogee L.M. Abnormal expression of surfactant protein C and lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002; 26 (6): 641-644.
31. Percopo S., Cameron H.S., Nogee L.M., et al. Variable phenotype associated with SP-C gene mutations: fatal case with the I73T mutation. *Eur Respir J.* 2004; 24 (6): 1072-1073.
32. Stahlman M.T., Besnard V., Wert S.E., et al. Expression of ABCA3 in developing lung and other tissues. *J Histochem Cytochem.* 2007; 55 (1): 71-83.
33. ten Brinke A., Posthuma G., Batenburg J.J., et al. The transmembrane domain of surfactant protein C precursor determines the morphology of the induced membrane compartment in CHO cells. *Eur J Cell Biol.* 2003; 82 (6): 285-294.
34. Thouvenin G., Abou Taam R., Flamein F., et al. Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C. *Arch Dis Child.* 2010; 95 (6): 449-454.
35. Tredano M., Griese M., de Blic J., et al. Analysis of 40 sporadic or familial neonatal and pediatric cases with severe unexplained respiratory distress: relationship to SFTPB. *Am J Med Genet A.* 2003; 119A (3): 324-239.
36. Tredano M., Griese M., Brasch F., et al. Mutation of SFTPC in infantile pulmonary alveolar proteinosis with or without fibrosing lung disease. *Am J Med Genet A.* 2004; 126A (1): 18-26.

37. Tredano M., Cooper D.N., Stuhmann M., et al. Origin of the prevalent SFTP B indel g.1549C > GAA (121ins2) mutation causing surfactant protein B (SP-B) deficiency. *Am J Med Genet A*. 2006; 140 (1): 62-69.
38. Turcu S., Ashton E., Jenkins L., et al. Genetic testing in children with surfactant dysfunction. *Arch Dis Child*. 2013; 98 (7): 490-495.
39. van Hoorn J, Brouwers A, Griese M., Kramer B. Successful weaning from mechanical ventilation in a patient with surfactant protein C deficiency presenting with severe neonatal respiratory distress. *BMJ Case Rep Published*. 2014; 2014: bcr2013203053.
40. Wambach J.A., Wegner D.J., Depass K., et al. Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2012; 130 (6): e1575-82.
41. Wambach J.A., Casey A.M., Fishman M.P., et al. Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189 (12): 1538-1543.
42. Weaver T.E., Conkright J.J. Function of surfactant proteins B and C. *Annu Rev Physiol*. 2001; 63: 555-578.
43. Williamson M., Wallis C. Ten-year follow up of hydroxychloroquine treatment for ABCA3 deficiency. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49: 299-301.
44. Yamano G., Funahashi H., Kawanami O., et al. ABCA3 is a lamellar body membrane protein in human lung alveolar type II cells. *FEBS Lett*. 2001; 508 (2): 221-225.
45. Yokota T., Matsumura Y., Ban N., et al. Heterozygous ABCA3 mutation associated with non-fatal evolution of respiratory distress. *Eur J Pediatr*. 2008; 167 (6): 691-693.
46. Yoshida I., Ban N., Inagaki N. Expression of ABCA3, a causative gene for fatal surfactant deficiency, is upregulated by glucocorticoids in lung alveolar type II cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 323 (2): 547-555.
47. Young L.R., Noguee L.M., Barnett B., et al. Usual interstitial pneumonia in an adolescent with ABCA3 mutations. *Chest*. 2008; 134 (1): 192-5.

Глава 9

Синдром «мозг – легкие – щитовидная железа»

Определение и эпидемиология

Синдром «мозг–легкие–щитовидная железа» (СМЛЩЖ) – редкое генетическое заболевание с поражением одноименных органов, ассоциированное с мутациями в гене NKX2.1, кодирующем тиреоидный фактор транскрипции-1 (ТТФ-1).

В настоящее время нет данных о заболеваемости и распространенности СМЛЩЖ. Практически все описанные на сегодняшний день мутации NKX2.1 были уникальными, что исключает возможность скрининга преобладающей мутации для оценки частоты данной патологии. Большинство описанных вариантов мутаций возникали *de novo*, однако было установлено аутосомно-доминантное наследование.

Этиология и патогенез

Ген NKX2-1 кодирует ТТФ-1, играющий важную роль в экспрессии SP-B, SP-C и ABCA3. Уменьшение количества одного или нескольких из этих белков из-за мутаций или делеций генов, которые инактивируют один аллель NKX2.1 (гаплонедостаточность), является предполагаемым механизмом дисфункции сурфактанта и заболевания легких. При СМЛЩЖ были зарегистрированы делеции всего гена NKX2.1, мутации сдвига рамки считывания (инсерции, внутригенные делеции), нонсенс-мутации, а также миссенс-мутации. Полагают, что тяжесть клинических проявлений при данной патологии связана с типом мутации гена NKX2.1, размером делеции или же наличием мутации в функциональном домене. Наиболее часто встречаются внутригенные делеции, приводящие к укорочению длины белка, а описанные в литературе миссенс-мутации были ассоциированы с более легким течением заболевания.

Ген тиреоидного фактора транскрипции-1 (NKX2.1) является гомеобоксом, членом семейства генов NK2, содержит три кодирующих экзона (NM_001079668.2) и расположен на длинном плече 14 хромосомы (сегмент 14q13.1-q21.1). В щитовидной железе (ЩЖ) ген NKX2.1 активирует транскрипцию тиреоглобулина. В исследованиях на экспериментальных мышях с нокаутом гена NKX2.1 была доказана его роль в эмбриогенезе головного мозга, ЩЖ и легких. У мышей с гомозиготной делецией гена

НКХ2.1 наблюдалось полное отсутствие фолликулярных и С-клеток ЩЖ, а также тяжелые дефекты развития головного мозга и гипоплазия легких. Кроме того, было показано, что дифференцировка альвеолоцитов II типа и синтез белков сурфактанта даже у взрослых зависит от активности работы гена НКХ2.1. Данные, полученные при исследовании экспериментальных животных, свидетельствуют о том, что ген НКХ2.1 играет решающую роль в развитии ЩЖ, необходим для поддержания упорядоченной фолликулярной архитектоники и функционирования ЩЖ у взрослых животных.

Клиническая картина

Неврологические нарушения являются наиболее распространенными проявлениями мутаций гена НКХ2.1, они обнаруживаются у 92% пациентов. Наиболее частой патологией со стороны нервной системы при СМЛЩЖ является доброкачественная наследственная хорей (ДНХ), развивающаяся в младенчестве или раннем детстве, обычно ее возникновению предшествует задержка моторного развития или генерализованная мышечная гипотония. Возраст, в котором дети начинают ходить без посторонней помощи варьирует от 15 месяцев до 5,5 лет. ДНХ характеризуется небольшими спонтанными подергиваниями, не связанными с преднамеренными движениями. Другими ассоциированными с СМЛЩЖ неврологическими симптомами являются атаксия, встречающаяся у детей дошкольного возраста, миоклонусы, двигательные и вокальные тики, нистагм, аномальные саккады (быстрые, строго согласованные движения глаз, одновременно в одном направлении), пирамидные нарушения, дизартрия, интенционный тремор, психоз. Следует отметить, что даже при отсутствии когнитивных нарушений у пациентов с СМЛЩЖ при наличии ДНХ могут отмечаться дисграфия и связанные с ней трудности в обучении.

Патология ЩЖ обнаруживается у 70% пациентов с данным синдромом. Заболевания ЩЖ могут варьировать от бессимптомного увеличения уровня тиреотропного гормона до полной агенезии ЩЖ с развитием врожденного гипотиреоза. Гормоны ЩЖ играют важную роль в раннем развитии нервной системы. Отсутствие терапии при врожденном гипотиреозе приводит к различным неврологическим нарушениям, в том числе к тяжелой умственной отсталости, мышечной спастичности, нарушению походки и координации. По некоторым данным среди пациен-

тов с мутациями гена НКХ2.1 при проведении УЗИ только у 55% отмечалась нормальная морфология ЩЖ, у 35% была выявлена гипоплазия, а у 10% обнаруживалась агенезия органа. На момент постановки диагноза компенсированный гипотиреоз наблюдался в 61% случаев, явный (манифестный) гипотиреоз встречался лишь у 39% пациентов. Патология при мутациях гена НКХ2.1 может развиваться постепенно в течение долгого времени, поэтому не все случаи дисгенезии ЩЖ будут обнаружены во время скрининга новорожденных.

Легочные проявления являются наименее частыми симптомами СМЛЩЖ, они встречаются у 67% пациентов, однако данные нарушения могут быть фатальными. Респираторные проявления могут манифестировать уже в неонатальном периоде, а могут появиться только в подростковом возрасте. Спектр легочных расстройств включает в себя РДСН, в том числе у доношенных детей, рецидивирующие респираторные инфекции, острый РДС, бронхиальную астму, фиброз легких, а также ИЗЛ. У детей с ИЗЛ при СМЛЩЖ отмечаются такие хронические респираторные симптомы, как одышка, тахипноэ, кашель, некоторым детям требуется проведение длительной кислородотерапии, в том числе домашней. Средняя продолжительность кислородотерапии у пациентов с СМЛЩЖ составляет 18 месяцев. У некоторых пациентов были выявлены легочная карцинома, расщелина гортани, апноэ во сне, легочный фиброз и эмфизема. При проведении исследования ФВД у детей старшего возраста с СМЛЩЖ обнаруживались рестриктивные изменения.

У пациентов с мутацией гена НКХ2.1 обнаруживаются дисморфические черты лица и черепа, такие как гипертелоризм, микрогнатия, высокое дугообразное небо, выдающийся лоб, выступающий кончик носа.

Диагностика

В генетическом обследовании для исключения СМЛЩЖ нуждаются все больные с врожденным гипотиреозом и любыми респираторными, особенно тяжелыми и хроническими, симптомами, а также необъяснимой гипотиреозом неврологической симптоматикой. Для подтверждения данного диагноза проводится секвенирование гена НКХ2.1.

У пациентов с ИЗЛ при СМЛЩЖ на КТ органов грудной клетки чаще всего выявляются симптом «матового стекла», очаги кон-

солидации легочной ткани, гиперинфляция, кисты, утолщение междольковых перегородок, фиброзные изменения (рис. 9).

При гистологическом исследовании ткани легких пациентов с мутациями в гене *NKX2.1* типичными изменениями являются утолщение междольковых перегородок, интерстициальный фиброз, гиперплазия альвеолоцитов II типа, дефицит альвеоляризации. Кроме того, описаны случаи выявления таких гистологических паттернов, как ЛАП, НСИП, ХПМ. При проведении электронной микроскопии возможными ультраструктурными изменениями являются множественные ламеллярные тельца в альвеолоцитах II типа, альвеолярные пространства с фрагментами альвеолоцитов II типа и выдавленными ламеллярными тельцами.

Лечение

Данные о лечении СМЛЩЖ крайне ограничены. При выявлении гипотиреоза необходимо своевременное назначение заместительной гормональной терапии. Сообщалось, что, в отличие от большинства гиперкинетических двигательных расстройств, при данном синдроме могут быть эффективны дофаминомиметики. У ряда пациентов с СМЛЩЖ при применении леводопы улучшалась походка и наблюдалась положительная динамика в течении ДНХ, однако позже терапия осложнилась развитием дозозависимой дискинезии. Кроме того, сообщалось об улучшении симптомов ДНХ при лечении низкими дозами тетрабеназина,

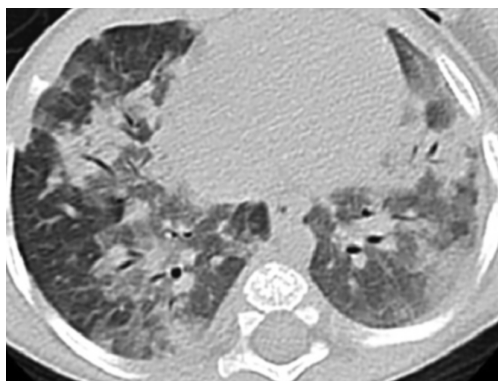


Рисунок 9
КТ органов грудной клетки пациента с СМЛЩЖ: картина диффузного интерстициального процесса в обоих легких, очаги консолидации, обширные зоны «матового стекла»

который обычно используется в терапии болезни Гентингтона. Следует отметить, что в некоторых исследованиях все перечисленные препараты не способствовали улучшению симптомов ДНХ, а в некоторых сериях наблюдений у пациентов с возрастом отмечалось постепенное улучшение неврологической симптоматики без какого-либо лечения.

Лечение патологии легких зависит от клинических проявлений. При манифестации в неонатальном периоде в виде РДС проводится терапия препаратами экзогенного сурфактанта, а также при необходимости ИВЛ. При развитии ИЗЛ у детей с СМЛЩЖ проводится медикаментозная терапия, сопоставимая с лечением ряда других ИЗЛ, в том числе врожденного дефицита белков сурфактанта с назначением ГКС, гидроксихлорохина, азитромицина в виде монотерапии или в комбинации. При неэффективности медикаментозной терапии у пациентов с тяжелыми прогрессирующими ИЗЛ, ассоциированных с мутациями *NKX2.1*, показано проведение трансплантации легких.

Прогноз

Частота летальных исходов у пациентов с легочной манифестацией СМЛЩЖ достигает 16-24%, при этом не было зарегистрировано ни одного летального исхода у пациентов с мутацией гена *NKX2.1* без легочных проявлений.

Список литературы

1. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Васильева Т.Г., и др. Синдром «мозг–легкие–щитовидная железа»: обзор литературы и серия клинических наблюдений. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (5): 64–68.
2. Asmus F., Horber V., Pohlenz J., et al. A novel *TTF-1* mutation causes benign hereditary chorea with response to levodopa. *Neurology*. 2005; 64: 1952-1954.
3. Bush A., Cunningham S., de Blic J., et al.; *chILD-EU Collaboration*. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 2015; 70 (11): 1078-1084.
4. Carre A., Szinnai G., Castanet M., Five new *TTF1/NKX2.1* mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by *PAX8* synergism in one case. *Hum Mol Genet*. 2009; 18: 2266-2276.

5. Doyle D.A., Gonzalez I., Thomas B., et al. Autosomal dominant transmission of congenital hypothyroidism, neonatal respiratory distress, and ataxia caused by a mutation of NKX2-1. *J Pediatr.* 2004; 145: 190–3.
6. Gras D., Jonard L., Roze E., et al. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large series with new mutations in the TITF1/NKX2-1 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83: 956-962.
7. Guillot L., Carré A., Szinnai G., Castanet M., et al. NKX2-1 Mutations Leading to Surfactant Protein Promoter Dysregulation Cause Interstitial Lung Disease in “Brain-Lung-Thyroid Syndrome”. *Hum Mutat.* 2010; 31 (2): E1146-62.
8. Hamvas A., Deterding R.R., Wert S.E., et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest.* 2013; 144 (3): 794-804.
9. Maquet E., Costagliola S., Parma J., et al. Lethal respiratory failure and mild primary hypothyroidism in a term girl with a de novo heterozygous mutation in the TITF1/NKX2.1 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (1): 197-203.
10. Nattes E., Lejeune S., Carsin A., et al. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. *Respir Med.* 2017; 129: 16-23.
11. Pan Q., Li C., Xiao J., Kimura S., et al. In vivo characterization of the Nkx2.1 promoter/enhancer elements in transgenic mice. *Gene.* 2004; 331: 73-82.
12. Provenzano C., Zamboni M., Veneziano L., et al. Functional characterization of two novel mutations in TTF-1/NKX2.1 homeodomain in patients with benign hereditary chorea. *J Neurol Sci.* 2016; 360: 78-83.
13. Teissier R., Guillot L., Carre A., et al. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Improves the Detection Rate of NKX2.1 Mutations in Patients Affected by Brain-Lung-Thyroid Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2012; 77 (3): 146-51.
14. Willemsen M.A., Breedveld G.J., Wouda S., et al. Brain-Thyroid-Lung syndrome: a patient with a severe multi-system disorder due to a de novo mutation in the thyroid transcription factor 1 gene. *Eur J Pediatr.* 2005; 164: 28–30.

Глава 10

Легочный интерстициальный гликогеноз

Определение и эпидемиология

Легочный интерстициальный гликогеноз (ЛИГ, синоним: интерстициальный клеточный пневмонит младенцев) – ИЗЛ, которое встречается исключительно у детей раннего возраста и характеризуется присутствием в интерстиции крупных малодифференцированных мезенхимальных клеток, содержащих гликоген. Данные о распространенности отсутствуют. Заболевание является редким, как и другие ИЗЛ. ЛИГ встречается как у доношенных, так и у детей, рожденных преждевременно.

Этиология и патогенез

В основе заболевания лежит нарушение клеточной дифференцировки легочной мезенхимы, поскольку в норме мезенхимальные клетки легкого не содержат гликогена. При ЛИГ поражается исключительно легочная мезенхима. Известно, что гликоген-содержащие клетки можно обнаружить на ранних стадиях формирования легкого, они встречаются в ходе нормального развития легочной ткани среди клеток, выстилающих альвеолярные перегородки. С увеличением ГВ они претерпевают регрессию, практически полностью исчезая к рождению. Накопление гликогена связано с пластинчатыми тельцами фетальных альвеолоцитов II типа, участвующих в синтезе сурфактанта. Предшественником гликоген-содержащих клеток является легочный липофибробласт. Является ли ЛИГ результатом первичного изолированного нарушения дифференцировки легочной мезенхимы или появление гликоген-содержащих клеток отражает вторичный ответ на легочное повреждение, либо указывает на присутствие другого заболевания, остается до конца неясным. Клетки, характерные для ЛИГ, встречаются при множестве других патологических состояний, например, почти у половины младенцев с аномалиями легочного роста. В 2017 г. было сообщено о 28 случаях ЛИГ, связанных со спектром заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы, включая легочную артериальную гипертензию (n=9), ВПС (n = 4), НЭКГМ (n=5), врожденную мальформацию дыхательных путей легких (n=5), врожденную лобарную эмфизему (n = 4) и синдром Нунан (n=1). ЛИГ был

описан также в сочетании с врожденными лимфатическими и паренхиматозными аномалиями, включая пороки развития грудной клетки. С. Langston с колл. сообщили, что ЛИГ был распространен при легочной гипоплазии (9 из 15 случаев), наблюдался у 12 из 20 пациентов с БЛД, перенесших биопсию легких, в 8 из 16 случаев аномалий роста легких. Гликоген-содержащие клетки также были обнаружены у ребенка с синдромом Дауна и у 3 из 11 больных с ВПС. Таким образом, ЛИГ в сочетании с другими состояниями распространен значительно больше, чем в изолированной форме.

Клиническая картина

Заболевание манифестирует обычно в первые дни – недели жизни с неспецифических респираторных симптомов, которые могут развиваться после «светлого» промежутка. Основные клинические симптомы ЛИГ – тахипноэ, сопровождающееся втяжением межреберий, и гипоксемия, требующая кислородной дотации. Клиническая картина может быть различной, от нетяжелого тахипноэ и гипоксии до РДС и легочной гипертензии. Часть больных может требовать ИВЛ или респираторной поддержки.

Диагностика

Рентгенологические признаки ЛИГ неспецифичны и представлены гиперинфляцией, интерстициальными инфильтратами, тонким интерстициальным, ретикулярным паттерном. В дальнейшем отмечается быстрая прогрессия изменений – интерстициальный рисунок становится более грубым с линейными затенениями, чередующимися с участками повышенной воздушности, более выраженными в базальных отделах легких. КТ легких выявляет линейные ретикулярные затенения, утолщения междольковых перегородок в чередовании с зонами гиперинфляции и феноменом «матового стекла». У некоторых больных, получавших лечение, КТ демонстрирует участки фиброза с неоднородным затемнением в базальных отделах по типу «матового стекла», однако диагноз не может быть основан исключительно на данных имидж-диагностики, тем более, что ЛИГ нередко накладывается на иные повреждения легких, такие как аномалии альвеолярного роста, легочную артериопатию, САМ и т.д.

Лабораторные методы диагностики позволяют исключить муковисцидоз, иммунодефицитные состояния, исследование жидкости БАЛ указывает на отсутствие инфекции и признаков аспирации.

В настоящее время определенный диагноз ЛИГ может быть установлен только на основании гистологического исследования. Типичным патоморфологическим признаком ЛИГ является распространение в интерстиции примитивных малодифференцированных мезенхимальных клеток, богатых гликогеном. Это явление характерно исключительно для легких. Системного накопления гликогена или нарушения его метаболизма нет. Наиболее характерными гистологическими признаками ЛИГ являются диффузное утолщение интерстиция, растянутые округлые, веретенообразные клетки с бледной цитоплазмой с ядром овоидной формы. Цитоплазма содержит большое количество гликогена, который можно обнаружить при электронной микроскопии или ШИК-окраске, эти клетки не являются клетками воспаления, а более сходны с фибробластами. Клетки сильно иммунопозитивны в отношении мезенхимального маркера виментина. В межальвеолярных перегородках обнаруживается минимальное присутствие воспалительных клеток, нет и признаков интерстициального фиброза. Поскольку на сохранение гликогена влияет использование водных фиксаторов (например, 10% формалина), наличие ШИК-позитивности не всегда удается продемонстрировать на рутинных срезах. Электронная микроскопия считается наилучшим подходом выявить накопление моночастиц гликогена в этих интерстициальных клетках, а обработка ультратонких срезов кислотой усиливает визуализацию гликогена.

Диагноз может быть заподозрен у новорожденного с нарушением дыхания, особенно когда тяжесть заболевания непропорциональна степени сопутствующих состояний, включая недоношенность и ВПС. Легкие случаи никогда не подвергаются биопсии, для них был предложен клинический термин «стойкое тахипноэ младенцев» (синоним: персистирующее тахипноэ младенцев), используемый также для характеристики пациентов с НЭКМ.

Лечение

Консенсуса по лечению ЛИГ, как и для других педиатрических ИЗЛ, не существует. Лечение носит поддерживающий характер. Большинству детей потребуется дополнительный кислород, а некоторым потребуется ИВЛ и терапия легочной гипертензии. При наличии сопутствующих заболеваний, таких как ВПС или БЛД, проводится их терапия. В ряде случаев симптомы разрешаются самостоятельно без каких-либо медикаментозных вмешательств. У ряда больных проводилась внутривенная высокодозная пульс-терапия ГКС (метилпреднизолон 10 мг/кг/сут в течение 3-х дней каждого месяца) продолжительностью от 6 до 11 месяцев с улучшением оксигенации и клинической симптоматики, но контролируемых исследований не проводилось, и существует мало доказательств для данных рекомендаций. Вопрос о применении ГКС должен оцениваться в контексте тяжести клинического состояния пациентов и потенциального вредного воздействия на постнатальную альвеоляризацию и нейроразвитие, особенно у недоношенных новорожденных. В частности, использование высоких доз ГКС в случаях выявления ЛИГ в сочетании со значимыми аномалиями развития легкого не рекомендуется ввиду возможных указанных побочных эффектов. Механизм эффективности стероидной терапии неясен, как и неясной остается этиология заболевания. В отличие от идиопатических интерстициальных пневмоний, ЛИГ характеризуется не воспалительными изменениями, а незрелостью интерстициальных клеток. Эффект кортикостероидной терапии, вероятно, является результатом ускорения процессов созревания, а не модификации воспаления. У всех пациентов требуется оптимизация питания для обеспечения адекватного развития легких и профилактика респираторных инфекций.

Прогноз

Естественное течение заболевания неизвестно, но смертность в значительной степени связана с осложнениями недоношенности или гипоплазией, аномалиями роста легких. Пациенты могут оставаться симптоматичными в течение нескольких месяцев. Смертность возрастает при сочетании ЛИГ с другими состояниями.

Список литературы

1. Логвинова О.Л., Гончарь М.А. Легочный интерстициальный гликогеноз: самостоятельная нозологическая форма или морфологическое проявление спектра интерстициальных заболеваний легких у младенцев? *Zdorov'e rebenka*. 2018; 13(6): 585-587.
2. Alkhorayyef A, Ryerson L, Chan A, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis associated with pulmonary hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*. 2013; 34 (2): 462-6.
3. Brooke A. King, Boyd JT, Kingma PS. Pulmonary Maturational Arrest and Death in a Patient With Pulmonary Interstitial Glycogenosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46: 1142-5.
4. Canakis AM, Cutz E, Manson D, O'Brodovich H. Pulmonary interstitial glycogenosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(11): 1557-65.
5. Castillo M, Vade A, Lim-Dunham JE, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis in the setting of lung growth abnormality: radiographic and pathologic correlation. *Pediatr Radiol*. 2010; 40(9): 1562-5.
6. Cutz E, Chami R, Dell S, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis associated with a spectrum of neonatal pulmonary disorders. *Hum Pathol*. 2017; 68: 154-165.
7. Das S, Langston C, Fan LL. Interstitial lung disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23(3): 325-31.
8. Deutsch GH, Young LR. Histological resolution of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Dev Pathol*. 2009; 12(6): 475-80.
9. Deutsch GH, Young LR. Lipofibroblast Phenotype in Pulmonary Interstitial Glycogenosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193: 694-6.
10. Dishop MK. Pediatric Interstitial Lung Disease: Classification and Definitions. *Paediatr Resp Reviews*. 2011; 12: 230-237.
11. Ehsan Z, Montgomery GS, Tiller C, et al. An infant with pulmonary interstitial glycogenosis: clinical improvement is associated with improvement in the pulmonary diffusion capacity. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49: E17-20.
12. Guillerman RP. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allerg, Immunol and Pulmol*. 2010; 23 (1): 43-68.

13. Kepron C, Cutz E, Viero S. Congenital lobar emphysema with pulmonary interstitial glycogenosis: variant of emphysema or localised glycogenosis. *Mod Pathol.* 2008; 21: 224.
14. King BA, Boyd JT, Kingma PS. Pulmonary maturational arrest and death in a patient with pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(11):1142-5.
15. Langston C, Dishop M. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. *Pediatr Dev Pathol.* 2009; 12(6) :421-37.
16. Lanfranchi M, Allbery SM, Wheelock L, Perry D. Pulmonary interstitial glycogenosis. *Paediatr Radiol.* 2010;40(3):361-5.
17. Meyerholz DK, De Graaff JA, Gallup JM, et al. Depletion of alveolar glycogen corresponds with immunohistochemical development of CD208 antigen expression in perinatal lamb lung. *J Histochem Cytochem.* 2006; 54: 1247–1253.
18. Onland W, Molenaar JJ, Leguit RJ, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis in identical twins. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 40(4): 362-6.
19. Radman MR, Goldhoff P, Jones KD, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis: an unrecognized etiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn in congenital heart disease? *Pediatr Cardiol.* 2013; 34(5): 1254-7.
20. Ridsdale R, Post M. Surfactant lipid synthesis and lamellar body formation in glycogen-laden type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004; 287: L743–L751.
21. Smets K, Van Daele S. Neonatal pulmonary interstitial glycogenosis in a patient in Hunter syndrome. *Eur J Pediatr.* 2011; 170(8): 1083-4.
22. Weinman J.P., White C.J., Liptzin D.R. et al. High-resolution CT findings of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Radiol.* 2018; 48(8): 1066-1072.

Неонатальная пульмонология: Монография.

Под ред. Д.Ю. Овсянникова.

Авторы

Дмитрий Юрьевич Овсянников

Евгения Викторовна Бойцова

Мария Александровна Жесткова

Ирина Владимировна Кршеминская

Ирина Карловна АшEROва

Сергей Евгеньевич Украинцев

Семен Сергеевич Межинский

Подписано в печать
Формат 64x90 1/32. Бумага офсетная.
Тираж 3100 экз. Заказ № 05427
Отпечатано ООО «СевенПринт»,
115432, г.Москва, Проектируемый проезд, д.6,
стр.1,помещение 68 Б,
тел.: +7 495 741-00-10
info@seven-print.ru,
www.seven-print.ru